



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 033-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTOLOZANO/AZOBACTAM EN PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA CAUSADA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA DE DIFÍCIL TRATAMIENTO CON INTOLERANCIA A COLISTINA

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

Junio, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente 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.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Shalim Juan Rodríguez Giraldo, médico especialista en Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.
- Martín Oyanguren Miranda, médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y los consultores clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con infección del tracto urinario complicada causada por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento con intolerancia a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 033-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 N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento con intolerancia a colistina.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), el Dr. Shalim Juan Rodríguez Giraldo, médico especialista en medicina intensiva y el Dr. Martín Oyanguren Miranda, médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), enviaron al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico ceftolozano/tazobactam (CT) no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según los especialistas, actualmente no se cuenta con una alternativa terapéutica para estos casos y el CT ofrecería una alternativa terapéutica en infecciones urinarias complicadas (ITUc) causada por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (DTR, por sus siglas en inglés), con la finalidad de brindar mejoría en los desenlaces de mortalidad, respuesta clínica, respuesta microbiológica y/o eventos adversos.

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 con el Dr. Shalim Juan Rodríguez Giraldo, el Dr. Martín Oyanguren Miranda, y el equipo técnico del IETSI. Como resultado de dicha reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con especialistas

Población	Pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> de difícil tratamiento* con intolerancia a colistina**.
Intervención	Ceftolozano/tazobactam 1 g/500 mg EV
Comparador	Mejor terapia disponible***
Outcome	Mortalidad Respuesta clínica**** Respuesta microbiológica***** Eventos adversos

**Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (DTR) se define como bacteria gram negativa que demuestra fenotipo intermedio o resistente a todos los antibióticos de la familia de betalactámicos (incluidos carbapenémicos) y fluoroquinolonas (Kadri et al., 2018).

**Intolerancia a colistina: Insuficiencia renal aguda y/o crónica.

***Continuar con colistina u otros antibióticos disponibles en la institución, según criterio médico y susceptibilidad demostrada.

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

*****Respuesta microbiológica: negativización del cultivo microbiológico.

En la reunión, se concluyó que, actualmente, en EsSalud, los pacientes con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* DTR con contraindicación a colistina son tratados con la mejor terapia de soporte, la cual se basa en continuar con la administración de colistina o con el uso de antimicrobianos de amplio espectro o de segunda línea que muestren sensibilidad en el antibiograma. No obstante, según el especialista, el uso de colistina se ha vinculado con resultados clínicos negativos, como el desarrollo de insuficiencia renal aguda, o mayor mortalidad. Por estos motivos, según el especialista, el CT representaría una opción terapéutica en pacientes con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* DTR con contraindicación a colistina y contribuiría en la obtención de beneficios clínicos, como recuperación clínica o respuesta microbiológica favorable y disminución de eventos adversos.

II. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran dentro de las infecciones bacterianas más frecuentes. A nivel mundial las ITU adquiridas en la comunidad afectan a más de 150 millones de personas anualmente, mientras que las ITU asociadas a la atención en salud presentan una prevalencia entre el 1,4 % al 5,1 % (Öztürk et al., 2020). Su presentación clínica varía desde infecciones no complicadas hasta condiciones más severas como ITUc (F. M. E. Wagenlehner et al., 2020). No se encontraron datos en Perú.

La ITUc se define como una ITU que se extiende más allá de la vejiga, hasta los riñones (pielonefritis) o infección sistémica (Trautner et al., 2025). De acuerdo con la nueva clasificación, los pacientes que tienen anomalías urológicas subyacentes (como hipertrofia prostática benigna o cistocele), diabetes o inmunodepresión no se clasifican automáticamente como pacientes con una infección urinaria complicada ya que, si estos pacientes parecen tener una infección limitada a la vejiga y no presentan una enfermedad sistémica, su infección se consideraría una ITU sin complicaciones. La ITUc se acompaña de fiebre, escalofríos, inestabilidad hemodinámica, dolor en flanco y sensibilidad en el ángulo costovertebral (Trautner et al. 2025). Además, se debe considerar su asociación con infecciones causadas por uropatógenos multirresistentes (Kranz et al., 2024; Spoorenberg et al., 2016). Los factores de riesgo para uropatógenos resistentes incluyen el uso de antimicrobianos de amplio espectro, exposición a atención médica y la epidemiología local (Khawcharoenporn et al., 2013). Las ITUc cada vez son más comunes y suponen un elevado consumo de recursos del sistema sanitario (Vallejo-Torres et al., 2018).

El uropatógeno más frecuente es la *Escherichia Coli* (*E. coli*), pero otros microorganismos gram negativos (*Klebsiella spp*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus spp* y *Pseudomonas aeruginosa*), gram positivos (*Staphylococcus spp.*) y/o levaduras (*Candida spp.*) han incrementado su prevalencia como microorganismos causantes de ITU (López-Montesinos y Horcajada 2019). Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* son la tercera causa de ITU adquirida en el ámbito intrahospitalario y asociada al uso de catéter (Paz-Zarza et al., 2019). El uso indiscriminado de antibióticos en los últimos años ha cambiado el perfil de susceptibilidad de los antibióticos usados comúnmente para tratar estas infecciones, tales como los β -lactámicos y las fluoroquinolonas (Mazzariol et al. 2017), generando así resistencia antimicrobiana.

La resistencia antimicrobiana es una crisis a nivel mundial, con aproximadamente 1.3 millones de muertes atribuidas a bacterias resistentes para el 2019 (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022). Por este motivo, cada vez es más común encontrar uropatógenos con múltiples mecanismos de resistencia debido al incremento de este fenómeno. Esto incluye bacterias resistentes a quinolonas, productoras de β -lactamasas de amplio espectro y productoras de carbapenemasas (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022). La presentación por un patógeno específico depende del huésped, por ejemplo, la infección por *Pseudomonas aeruginosa* es más común en pacientes con exposición a la atención médica o instrumentación (Czaja et al., 2007).

Las infecciones causadas por microorganismos resistentes, como enterobacterias (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae* y *E. Coli*), así como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, se asocian con una elevada morbilidad y con escasas alternativas de antibióticos (Calvo Bernal y López Rus, 2022). *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo no fermentador y un patógeno oportunista que suele causar infecciones en pacientes con alguna alteración en los mecanismos de defensa. Previamente, este patógeno se asociaba frecuentemente a infecciones en grandes quemados, en pacientes neutropénicos y con fibrosis quística. Sin embargo, en la actualidad se ha presentado un cambio en los huéspedes que se infectan comúnmente con *Pseudomonas aeruginosa* incluyendo casos de bacteriemia, neumonía asociada a ventilación mecánica e ITUc, entre otros (Diekema et al., 2019; Raoofi et al., 2023).

Asimismo, *Pseudomonas aeruginosa* presenta resistencia intrínseca a diversos antibióticos, atribuida en parte a la baja permeabilidad de su membrana externa. Además, posee otros mecanismos de resistencia, entre ellos la producción de betalactamasas de tipo AmpC y de espectro extendido, la disminución de la expresión de porinas de membrana externa, el aumento de la expresión de bombas de eflujo y modificaciones de las dianas de las proteínas de unión a la penicilina (Glen y Lamont 2021; Pang et al. 2019). Estos mecanismos de resistencia contribuyen a que este patógeno sea de difícil tratamiento.

La *Pseudomonas aeruginosa* DTR se define como aquella que demuestra un fenotipo intermedio o resistente a todos los antibióticos de la familia de betalactámicos, incluidos los carbapenémicos, así como a las fluoroquinolonas (Kadri et al., 2018).

La definición de *Pseudomonas aeruginosa* DTR presenta relevancia ya que conlleva a una potencial resistencia a los antibióticos antipseudomónicos, es decir, a los carbapenémicos, las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos, las polimixinas y las combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas. Los aminoglucósidos como la tobramicina, gentamicina y amikacina, generalmente no se utilizan como monoterapia debido a su eficacia limitada en algunos sitios de infección como a nivel pulmonar y a que se asocian con altas tasas de mortalidad en bacteriemias, suelen utilizarse en combinación con otros antimicrobianos dependiendo de la susceptibilidad del patógeno (Phe et al., 2019). Por otro lado, las polimixinas, debido a su toxicidad y limitada actividad, se reservan cuando solo no hay otras opciones disponibles.

Dentro de las opciones de tratamiento para ITUc causadas por patógenos resistentes se encuentran ceftolozano/tazobactam (CT), ceftazidima-avibactam (C-A), imipenem-cilastatina-relebactam y cefiderocol (Tamma et al., 2024). Su uso va a depender del mecanismo de resistencia y del perfil de susceptibilidad del patógeno aislado. La disminución en el número efectivo de antibióticos dejaría pocas herramientas para el tratamiento de infecciones por patógenos resistentes, por lo que sería necesario contar con regímenes terapéuticos con antibióticos individualizados según la etiología, la gravedad de la infección, y los datos de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana (Rodríguez-Baño et al., 2018).

CT incluye una combinación de una cefalosporina de quinta generación y un inhibidor de betalactamasa. El mecanismo de acción de ceftolozano consiste en su unión a proteínas de unión a penicilinas (PBP), produciendo inhibición de la síntesis de la pared bacteriana y con ellos muerte celular. Por su parte, tazobactam actúa como inhibidor de betalactamasas de clase molecular A, incluyendo las enzimas CTX-M, SHV y TEM. CT ha demostrado actividad in vitro contra aislados de *Pseudomonas aeruginosa* sometidos a prueba que tenían AmpC cromosómica, pérdida de la porina de la membrana exterior (OprD) o regulación ascendente de las bombas de expulsión, como MexXY y MexAB. Sin embargo, CT no es activo contra las bacterias que producen carbapenemasas tipo serina (KPC), ni a metalo-betalactamasas (DIGEMID 2021). Asimismo, algunos aislados resistentes a otras cefalosporinas pueden ser sensibles a CT, aunque también puede presentarse resistencia cruzada.

En el 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó el uso de CT para el tratamiento de ITUc, incluyendo pielonefritis causadas por los siguientes microorganismos gramnegativos susceptibles: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Proteus mirabilis y *Pseudomonas aeruginosa* (FDA 2014). En el 2015, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés *European Medicines Agency*) aprobó el uso de CT para el tratamiento de pielonefritis aguda e ITUc (EMA 2015).

En el Perú, CT (Zerbaxa®), cuenta con registro sanitario aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización. Según la ficha técnica, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos (≥ 18 años) con infecciones complicadas de las vías urinarias entre las que se incluyen: la pielonefritis causada por los microorganismos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*). Además, la ficha técnica indica que su uso sólo debe limitarse al tratamiento o la prevención de infecciones en las que se haya confirmado o exista una alta sospecha de que son causadas por bacterias sensibles.

La dosis recomendada en adultos es de 1,5 g cada 8 horas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 1 hora en pacientes con una depuración de creatinina mayor a 50 ml/min. La duración recomendada del tratamiento es de 7 días (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 2024).

Según la DIGEMID, CT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad seria conocida a sus componentes, a la piperacilina/tazobactam o a otros miembros de la clase de los betalactámicos. Las reacciones adversas descritas en la ficha técnica se incluyen náuseas, diarrea, dolor de cabeza y pirexia. (DIGEMID 2021). Asimismo, es importante un uso racional del fármaco ya que puede poner en riesgo al paciente de desarrollar bacterias resistentes al mismo (DIGEMID 2021). Los detalles de su registro se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de ceftolozano/tazobactam en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
ZERBAXA 1000 mg + 500 mg (Ceftolozano/ tazobactam)	EE05239	MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.	Caja de cartón con 1 y 10 viales de vidrio tipo I incoloro conteniendo Polvo para Solución para Perfusión	31-08-2027

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>).

Fuente: consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 4 de marzo de 2026.

Se realizó la estimación del costo del tratamiento correspondiente a la intervención planteada en la pregunta PICO. El cálculo consideró el costo unitario de

ceftolozano/tazobactam, basado en el sistema SAP de EsSalud, para un paciente adulto de 70 kg con ITUc DTR y contraindicación para el uso de colistina, asumiendo una duración de tratamiento de 7 días. Asimismo, se consideraron las dosis recomendadas para pacientes adultos con una depuración de creatinina mayor a 50 ml/min. Los resultados de esta estimación se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Costo estimado del tratamiento con ceftolozano/tazobactam por paciente

Medicamento	Dosis recomendada	Precio unitario*	Costo diario	Costo de tratamiento**
Ceftolozano/ tazobactam 1000 mg + 500 mg	1,5 g cada 8 horas	Solución para perfusión S/ 294.480	S/ 883.44	S/ 6184.08

*El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial (fecha de consulta 5 de marzo de 2026).

**Considerando la ficha técnica de DIGEMID, la duración del tratamiento es de 7 días.

Como se señaló previamente, el IETSI aprobó el uso de C-A para pacientes adultos con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente (MDR) y con contraindicaciones a colistina (IETSI 2024). C-A es un antibiótico de amplio espectro contra bacterias gramnegativas, grampositivas y anaeróbicas, con actividad en betalactamasas de clase A, C y D, pero que no tiene actividad contra las metalobetalactamasas (Tamma et al., 2024; Bassetti et al., 2020). Posteriormente, se aprobó el uso de fosfomicina intravenosa en pacientes adultos con ITUc DTR con contraindicación o reacción adversa a colistina (IETSI 2025). Si bien fosfomicina intravenosa se aprobó para el tipo de resistencia descrito, no fue específico para *Pseudomonas aeruginosa*. Asimismo, fosfomicina no es considerada un antibiótico con actividad antipseudomónica. Por otro lado, C-A sí lo es, aunque solo en aquellas bacterias que sean sensibles a este antibiótico.

En el contexto de EsSalud y de acuerdo con el especialista, los pacientes adultos con ITUc por *Pseudomonas aeruginosa* DTR y con intolerancia a colistina recibirían la mejor terapia disponible. Esta consiste en continuar con la administración de colistina o el uso de otros antibióticos disponibles en la institución, según criterio médico y susceptibilidad demostrada.

Por lo tanto, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento con intolerancia a colistina.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de CT en comparación con la mejor terapia

disponible para pacientes con ITUc por *Pseudomonas aeruginosa* DTR con intolerancia a colistina. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizando la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA). Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canada's Drug Agency* (CDA), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas como la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), la *European Association of Urology* (EUA), la *Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (SEIMC) y la *Italian (SIMIT) and French (SPILF) Societies of Infectious Diseases*. Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de ClinicalTrials.gov y la *International Clinical Trials Registry Platform*.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III o de fase II comparativos, que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no identificar ECA que respondiera directamente a la pregunta PICO se optó por ampliar la búsqueda a estudios (ECA y estudios observacionales comparativos) que incluyeran pacientes con ITUc causadas por diferentes microorganismos dentro de los cuales se incluya *Pseudomonas aeruginosa*, con mecanismos de resistencia distintos a DTR, estudios que incluyan infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en diferentes sitios incluido el tracto urinario, y estudios que comparen opciones terapéuticas similares a las brindadas en EsSalud, con el fin de obtener datos de eficacia y seguridad de CT. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que brindaron sugerencias en base a evidencia para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* DTR.

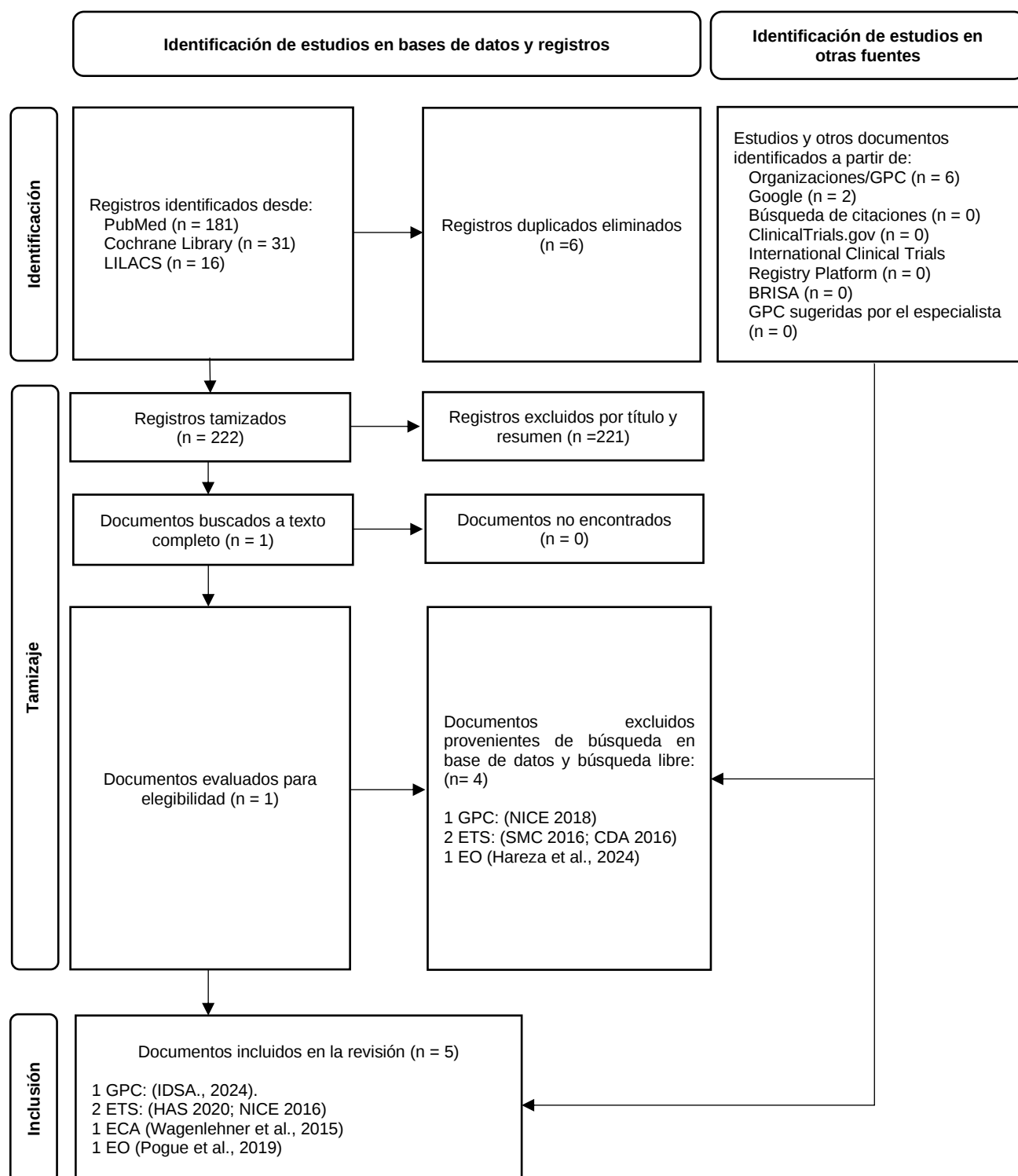
La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros

empleando el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. 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. Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)*; para el ECA, la herramienta *Risk of Bias (RoB)* de *Cochrane*; y para los estudios no aleatorizados, la herramienta *Risk of Bias in Non-randomized Studies- of interventions (ROBINS-I)*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia, las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; IDSA: Infectious Diseases Society of America; HAS: Haute Autorité de Santé; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicine Consortium; CDA: Canada's Drug Agency; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 19 de febrero de 2026 y luego del proceso de selección se incluyeron una GPC que contenían recomendaciones respecto a la tecnología evaluada, dos ETS, un ECA en los que se basaron dichas recomendaciones y un estudio observacional comparativo. El ECA se consideró como evidencia indirecta, dado que no se identificaron estudios que incluyeran la población específica de la PICO y los comparadores disponibles en EsSalud. Con el fin de complementar la evidencia, se incorporó un estudio observacional comparativo. Tanto el ECA como el estudio observacional abarcaron una población más amplia que incluyeron diferentes sitios de infección y mecanismos de resistencia distintos a DTR, pero que consideraron patrones de resistencia como MDR o XDR. No se identificaron RS con o sin metaanálisis que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la Infectious Diseases Society of America (IDSA, por sus siglas en inglés) sobre el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a los antimicrobianos, brinda un enfoque sugerido para la población de pacientes con pielonefritis o ITUc causada por *Pseudomonas Aeruginosa* DTR (Tamma et al., 2024). La IDSA sugiere que CT forma parte de las opciones terapéuticas para esta población. Dicha sugerencia se basa en el ECA multicéntrico de no inferioridad que comparó CT con levofloxacino para el tratamiento de ITUc (F. M. Wagenlehner et al., 2015), donde se halló que CT era no inferior a levofloxacino para el desenlace compuesto de cura clínica y erradicación microbiológica. Para este desenlace compuesto (cura clínica y erradicación microbiológica) el resultado fue de 76,9 % (306/398) en el grupo CT y del 68,4 % (275/402) en el grupo levofloxacino, con una diferencia de +8,5 % (IC 95 % +2,3 a +14,6).

Respecto al análisis crítico, esta GPC tiene limitaciones metodológicas en los dominios 3 y 6 de la herramienta AGREE II (Tabla S5). No se detallaron métodos sistemáticos para la búsqueda de evidencia, criterios de selección de estudios ni evaluación del riesgo de sesgo de los estudios, el documento no emite recomendaciones como tal, lo que emite es un enfoque sugerido basado en evidencia claramente descrita. Además, los autores, expertos clínicos en medicina de enfermedades infecciosas, mencionan cada sugerencia en base a una pregunta clínica considerando el sitio de infección, el microorganismo y el tipo de resistencia. No se menciona si la GPC fue revisada por expertos externos. Los autores describen que realizarán una actualización periódica de la guía. La GPC fue elaborada por la IDSA, no se menciona una fuente de financiamiento externo, y los miembros del grupo elaborador declararon sus conflictos de interés, aunque no se describe como fueron manejados. Esta GPC considera la población de pacientes con ITUc causada por *Pseudomonas Aeruginosa* DTR, pero no considera la contraindicación a colistina.

La ETS elaborada por la Haute Autorité de Santé (HAS, por sus siglas en francés) publicada en el 2020 (HAS 2020), evaluó CT y emitió una opinión favorable para su reembolso solo como último recurso para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones por *Pseudomonas Aeruginosa*, incluida ITUc, susceptibles a la combinación CT y para quienes no se puede utilizar otros betalactámicos o carbapenémicos (meropenem o imipenem-cilastatina) debido a la presencia de resistencia a estos antimicrobianos. Los autores mencionan que CT es uno de los pocos fármacos actualmente activos contra *Pseudomonas Aeruginosa* resistente a otros betalactámicos en su contexto. Además, la HAS menciona que la combinación CT no debe utilizarse como alternativa a los carbapenémicos para el tratamiento de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación ya que CT es un tratamiento de último recurso reservado para pacientes con infecciones por *Pseudomonas Aeruginosa* sensibles a CT y para quienes no se puede considerar el uso de otros betalactámicos o carbapenémicos en caso de resistencia. Asimismo, la HAS hace una recomendación especial respecto a la necesidad de restringir su uso a un tratamiento de último recurso y que la decisión terapéutica debe tomarse con la ayuda de un experto en antibióticos. Respecto a su valor clínico añadido, la HAS señala que CT tiene eficacia demostrada en ITUc y que los datos clínicos sobre formas graves o debidas a *Pseudomonas Aeruginosa* multirresistente son limitados. Por último, la HAS emite una opinión desfavorable para su inclusión en la lista de medicamentos reembolsados para su uso en otras situaciones clínicas a las ya mencionadas. La HAS, si bien considera el uso de la tecnología evaluada en una población adulta con infecciones urinarias complicadas, no especifica el tipo de resistencia bacteriana; sin embargo, establece que el microorganismo debe ser sensible a CT. Asimismo, no contempla la contraindicación al uso de colistina.

La ETS¹ elaborada por NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) evaluó CT en ITUc (NICE 2016), si bien no emitió una recomendación, señaló que CT puede ser una opción para el tratamiento de ITUc en adultos cuando el patógeno es resistente al tratamiento empírico de primera línea o cuando está contraindicado y muestra sensibilidad a CT. El NICE señala que, de acuerdo con la Asociación Europea de Urología, las cefalosporinas de segunda y tercera generación en combinación con inhibidores de betalactamasa y quinolonas son utilizados para el tratamiento de ITUc. Además, mencionan que CT, que contiene una cefalosporina de quinta generación, fue desarrollado para cubrir a aquellas infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas con resistencia a otros antimicrobianos. Esta GPC se basó en el ECA de Wagenlehner et al (F. M. Wagenlehner et al., 2015) realizado en adultos con ITUc, que halló que CT no era inferior a la levofloxacina para el resultado compuesto de erradicación microbiológica de todos los uropatógenos basales y curación clínica (76,9 % en comparación con 68,4 %, diferencia: +8,5 %, IC 95 %: +2,3 % a +14,6 %).

¹ En formato de "evidence summary".

Adicionalmente, el NICE estimó que el costo de un tratamiento de 7 días con CT, a una dosis de 1,5 g cada 8 horas, sería de £1,407.63. Asimismo, señaló que el uso y costo de otros antimicrobianos son amplios y variables, debido a que los tratamientos varían de acuerdo con la respuesta al tratamiento empírico y de los resultados microbiológicos de susceptibilidad. Finalmente, el fabricante estimó que el uso de CT sería bajo, dado que su indicación se limita a microorganismos con susceptibilidad confirmada.

El ECA multicéntrico de fase 3, de superioridad y doble ciego de Wagenlehner et al. tuvo como objetivo evaluar la no inferioridad de CT en comparación con levofloxacino (F. M. Wagenlehner et al., 2015), con base en la diferencia en las tasas de curación clínica y microbiológica en el tratamiento de pacientes con ITUc inferior o pielonefritis. Los pacientes fueron aleatorizados en una razón de 1:1 para recibir 1,5 g de CT cada 8 horas o levofloxacino 750 mg cada 24 horas, ambos por 7 días. El tratamiento con los antibióticos de estudio se inició previo al resultado del urocultivo, los cuales estuvieron disponibles al tercer día. Si el resultado del urocultivo mostraba resistencia a uno o ambos fármacos del estudio, los investigadores podían modificar el tratamiento suspendiendo el fármaco, añadiendo o sustituyéndolo por un antibiótico no incluido en el estudio.

El enrolamiento de pacientes se inició en julio de 2011 y se extendió hasta setiembre de 2013. El ECA se realizó en 25 centros y 209 sitios en Europa, Sudamérica (incluido Perú), India, Israel, Sudáfrica, Corea del sur y Tailandia. La población incluyó a pacientes hospitalizados de 18 años a más que presentaron piuria y un diagnóstico de ITUc inferior o pielonefritis que fueron hospitalizados para recibir una terapia endovenosa. Los autores excluyeron a pacientes con infecciones concomitantes que requerían tratamiento con otros antimicrobianos no pertenecientes al estudio que tenían actividad gramnegativa; aquellos pacientes con una infección al inicio que el investigador determinó que requeriría un tratamiento de más de 7 días o; que hubieran recibido un antibiótico no perteneciente al estudio dentro de las 48 horas previas al cultivo de orina inicial o después de la recolección de la muestra de orina, pero antes de la primera dosis del fármaco del estudio. El desenlace principal se definió como lograr la cura clínica² y la erradicación microbiológica³ (desenlace compuesto) de todos los uropatógenos basales. Se estableció un margen de no inferioridad del 10 %⁴ («Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections», EMA 2022)

² Cura clínica: se definió como la resolución completa, la mejoría sustancial (es decir, la reducción de la gravedad de todos los signos y síntomas iniciales y el empeoramiento de ninguno) o la vuelta a los signos y síntomas previos a la infección sin necesidad de tratamiento antibiótico adicional.

³ La erradicación microbiológica se definió como un cultivo de orina de prueba de curación con menos de 10⁴ unidades formadoras de colonias por ml del uropatógeno de referencia.

⁴ Los autores del estudio citaron una referencia de la EMA publicada en el año 2000 respecto a los aspectos a considerar al cambiar entre superioridad y no inferioridad. Actualmente dicha referencia no se encuentra disponible, no obstante, el equipo técnico de IETSI identificó una adenda de la EMA a la directriz sobre la evaluación de medicamentos indicados para el tratamiento de infecciones bacterianas, donde sugieren un margen de no inferioridad de -10 % para ITU.

El análisis fue por intención de tratar modificada (MITT, por sus siglas en inglés), incluyendo a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. La población MITT microbiológica incluyó a todos los pacientes de la población MITT con crecimiento de uno o dos uropatógenos de al menos 10^5 unidades formadoras de colonias por ml en un urocultivo.

Los autores enrolaron 1083 pacientes. De ellos, 800 (73,9 %) tuvieron un urocultivo positivo y fueron incluidos en el análisis MITT. Las características basales fueron similares para ambos grupos de tratamiento. El 82 % ($n = 656$) tenían diagnóstico de pielonefritis al inicio del estudio, y el 34,3 % ($n = 274$) presentaban insuficiencia renal leve o moderada. Además, el 24,9 % ($n = 199$) tenían 65 años o más. El 97 % ($n = 776$) de los pacientes presentaron una infección monomicrobiana, siendo positiva para *E. coli* en 629 casos (78,6 %), *Klebsiella pneumoniae* en 58 casos (7,3 %), *Proteus mirabilis* en 24 (3 %) y *Pseudomonas aeruginosa* en 23 (2,9 %). Respecto al tipo de resistencia, los autores reportaron que 212 (26,5 %) presentaron uropatógenos resistentes a levofloxacino y 118 (14,8 %) presentaron microorganismos del grupo de *Enterobacteriaceae spp.* productoras de BLEE aislados en el urocultivo basal.

Para el resultado de cura clínica en la población MITT, se observó que el 92 % (366/398) en el grupo CT y del 88,6 % (356/402) en el grupo de levofloxacino (IC 95 % -0,7 a 7,6). El equipo técnico del IETSI obtuvo un RR de 1,04 (IC 95 % 1 a 1,08, $p = 0,10$)⁵. Respecto a la erradicación microbiológica para bacterias gramnegativas, esta fue de 88,9 % (287/323) en el grupo CT y del 77,4 % (263/340) en el grupo levofloxacino (diferencia de porcentaje del 11,5 %, IC 95 % 5,8 a 17,1). El equipo técnico del IETSI obtuvo un RR de 1,15 (IC 95 % 1,07 a 1,23, $p = 0,001$)⁶ a favor de CT, lo que representa que quienes reciben CT tienen 15 % mayor probabilidad de lograr la erradicación microbiológica en comparación con levofloxacino, siendo estadísticamente significativo. Para el desenlace compuesto (cura clínica y erradicación microbiológica) el resultado fue de 76,9 % (306/398) en el grupo CT y del 68,4 % (275/402) en el grupo levofloxacino (IC 95 % 2,3 a 14,6). El equipo técnico del IETSI obtuvo un RR de 1,12 (IC 95 % 1,03 a 1,22, $p = 0,007$)⁷, por lo que aquellos que reciben CT tienen 12 % mayor probabilidad de lograr la cura clínica + erradicación microbiológica en comparación con levofloxacino. Los autores del estudio hallaron una diferencia de +8,3 % (IC 95 % +2,4 a +14,1) y concluyeron que CT fue superior a levofloxacino para el desenlace compuesto.

Los autores reportaron los resultados de erradicación microbiológica por patógeno aislado. Para *Pseudomonas aeruginosa* hallaron una erradicación microbiológica del 85,7 % (6/7) para el grupo CT y del 58,3 % (7/12) en el grupo levofloxacino, con una

⁵El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 366 356 32 46` en el software Stata 19.0.

⁶El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 287 263 36 77` en el software Stata 19.0.

⁷El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 6 7 1 5` en el software Stata 19.0.

diferencia de +27,4 (IC 95 % -15,9 a +56,3 %). El equipo técnico del IETSI obtuvo un RR de 1,47 (IC 95 % 0,83 a 2,59, $p = 0,26$)⁸.

Los eventos adversos se presentaron en 185/533 (34,7 %) y 184/535 (34,4 %) pacientes en los grupos de CT y levofloxacino, respectivamente. La mayoría de los eventos adversos (EA) fueron de leves a moderados, los EA serios se reportaron en 15/533 (2,8 %) del grupo CT y en 18/535 (3,4 %) del grupo levofloxacino. El equipo técnico del IETSI obtuvo un RR de 0,84 (IC 95 % 0,43 a 1,64, $p = 0,60$)⁹. En el grupo CT, se presentaron dos EA serios por infección por *Clostridium difficile*, que fueron considerados por los autores como relacionados al tratamiento; ambos pacientes se recuperaron. Además, en este mismo grupo se produjo una muerte debido a cáncer de vejiga, pero los autores lo consideraron como no relacionado al tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos de tratamiento fueron la cefalea (5,8 % en el grupo CT y 4,9 % en el grupo levofloxacino), el estreñimiento (3,9 % en el grupo CT y 3,2 % en el grupo levofloxacino), las náuseas (2,8 % en el grupo CT y 1,7 % en el grupo levofloxacino), la diarrea (1,9 % en el grupo CT y 4,3 % en el grupo levofloxacino), y el dolor de abdomen superior (1,3 % en el grupo CT y 1,1 % en el grupo levofloxacino).

Respecto al análisis crítico del ECA, el estudio fue considerado como riesgo de sesgo alto según la herramienta RoB 1 (Tabla S6). La población incluyó pacientes con ITUc, pero sólo un porcentaje reducido tuvo un cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, lo que podría limitar la generalización de los resultados para la población objetivo. Al respecto, se debe considerar que las ITU son causadas tanto por bacterias grampositivas como gramnegativas, por lo que la población incluida en el estudio abarca múltiples bacterias con distintos tipos de resistencia en la que se evaluó la no inferioridad de CT como una alternativa de tratamiento para bacterias que muestren algún tipo de resistencia a medicamentos de primera línea. Además, tampoco se consideró la contraindicación a colistina. Si bien describen los resultados de erradicación microbiológica sólo para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, la muestra es reducida y no halló una diferencia estadísticamente significativa entre grupos de tratamiento. Los autores describieron que se realizó una aleatorización por secuencia aleatoria y que se estratificó por centro, además, mencionan que hubo ocultamiento de la asignación brindada a los participantes. Además, los autores describieron el cegamiento de los participantes e investigadores. Respecto al cegamiento de la evaluación de los resultados, el desenlace microbiológico fue considerado un desenlace objetivo que depende de resultados de laboratorio con parámetros establecidos. Por otro lado, también se mantuvo el cegamiento por parte de los evaluadores del desenlace de la respuesta clínica, aunque esta dependió de la sintomatología reportada por los pacientes y de los hallazgos clínicos. Para el dominio de datos incompletos de los resultados, si bien se aleatorizaron 1083 participantes, para el análisis MITT solo se

⁸El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 306 275 92 127` en el software Stata 19.0.

⁹El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 15 18 518 517` en el software Stata 19.0.

incluyeron a los 800 pacientes (73,9 %) que tuvieron un cultivo positivo. Esto debido a que la población de análisis debía cumplir el criterio de presentar un urocultivo basal positivo y, dado que el desenlace compuesto evaluaba tanto la cura clínica como la erradicación microbiológica, era necesario contar con un patógeno identificado que permitiera medir adecuadamente dicho desenlace. No obstante, aunque los autores explicaron la inclusión exclusiva de pacientes con cultivo positivo, se observó una pérdida considerable de participantes, similar entre los grupos de tratamiento. Además, no se describieron las características basales de los pacientes excluidos para poder compararlo con aquellos que sí formaron parte del análisis, lo que podría haber influido en los resultados de alguno de los brazos de tratamiento e introducir un potencial sesgo de desgaste. Por otro lado, el reporte de resultados se realizó de acuerdo con los desenlaces definidos en el protocolo de estudio. Finalmente, los autores describieron que el financiador del estudio (industria farmacéutica) participó en el diseño, la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos, así como en la redacción del informe, lo cual podría introducir un potencial sesgo de patrocinio.

El estudio multicéntrico retrospectivo publicado por Pogue et al., tuvo por objetivo comparar la seguridad y eficacia de CT versus polimixina o aminoglucósidos en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en diferentes sitios de infección (Pogue et al., 2020). Los autores incluyeron 200 adultos atendidos en seis centros de Estados Unidos entre enero de 2010 y mayo de 2018. Los criterios de inclusión consideraron pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente¹⁰ (MDR) o extremadamente resistente¹¹ (XDR) que hubieran recibido CT o un régimen intravenoso basado en polimixinas o aminoglucósidos durante al menos 48 horas. Los criterios de exclusión fueron una infección cuyo microorganismo no era sensible a los medicamentos de estudio, creatinina ≤ 20 ml/min o en terapia de reemplazo renal al inicio del tratamiento, así como aquellos que hubieran recibido CT en combinación con polimixinas o aminoglucósidos intravenosos durante más de 48 horas. Por otro lado, se permitió el uso de polimixinas o aminoglucósidos inhalados en ambos grupos del estudio.

El desenlace principal fue la cura clínica, la cual se definió como la resolución de los signos y/o síntomas de la infección con el tratamiento inicial brindado sin necesidad de modificar la terapia en función del fracaso o la toxicidad. Otro desenlace evaluado fue la injuria renal aguda (IRA), la cual se definió por lo componentes RIF de la definición de RIFLE¹².

¹⁰ Se refiere a la resistencia adquirida a al menos un agente de tres clases diferentes de antimicrobianos.

¹¹ Se refiere a la resistencia a al menos un agente de todas las clases de antimicrobianos, excepto dos categorías.

¹² RIFLE: riesgo, lesión, insuficiencia, pérdida de la función renal, enfermedad renal terminal. El riesgo se definió como un aumento de la creatinina sérica de 1,5 veces el valor basal o una reducción del 25% en el aclaramiento de creatinina; la "lesión" se definió como un aumento de la creatinina sérica de 2,0 veces el valor basal o una reducción del 50% en el aclaramiento de creatinina; y la "insuficiencia" se definió como un aumento de la creatinina sérica de 3,0 veces el valor basal o una reducción del 75 % en el aclaramiento de creatinina.

De los 200 pacientes incluidos, 100 (50 %) recibieron CT y 100 (50 %) recibieron polimixina o aminoglucósidos. Los autores reportaron que la edad media fue de 59 ± 15 años, 135 pacientes (68 %) eran varones y 115 (58%) eran de raza blanca. Las comorbilidades más frecuentes presentes incluyeron enfermedad pulmonar crónica ($n = 84$, 42 %), diabetes ($n = 70$, 35 %) e insuficiencia cardíaca congestiva ($n = 47$, 24 %). Del total de pacientes, 138 (69 %) se encontraban en la unidad de cuidados intensivos (UCI), 126 (63 %) estaban en ventilación mecánica y 84 (42%) presentaban sepsis grave o shock séptico al inicio de la infección. La infección más frecuente fue la neumonía asociada a la ventilación mecánica ($n = 103$, 52 %), seguida de la ITU ($n = 27$, 14 %) y la neumonía nosocomial ($n = 26$, 13 %). La terapia combinada se utilizó con mayor frecuencia en pacientes que recibieron polimixina/aminoglucósido que en aquellos que recibieron CT (72 % frente a 15 %; $p < 0,001$). En los pacientes que recibieron CT, la terapia combinada consistió principalmente en polimixinas o aminoglucósidos inhalados (12/15; 80 %).

Respecto al desenlace de cura clínica, se observó en el 81 % (81/100) de los pacientes tratados con CT, en comparación con el 61 % (61/100) de quienes recibieron un régimen basado en polimixina o aminoglucósidos (OR: 2,72; IC 95 %: 1,43 a 5,17, $p = 0,002$). Tras ajustar por diferencias basales entre los grupos, el tratamiento con CT se asoció de forma independiente con la cura clínica (ORa: 2,63; IC 95 %: 1,31 a 5,30). El equipo técnico del IETSI obtuvo un RR de 1,32 (IC 95 % 1,11 a 1,59, $p = 0,002$)¹³. Por lo tanto, aquellos que reciben CT tienen 32 % mayor probabilidad de lograr la cura clínica en comparación con los que recibieron polimixina o aminoglucósidos, resultado que fue estadísticamente significativo. En el análisis por tipo de terapia, la cura clínica se alcanzó en 12/15 (80 %) pacientes tratados con CT en terapia combinada y en 69/85 (81 %) de los que recibieron monoterapia ($p = 1,0$).

Para el desenlace de IRA, esta fue significativamente menos frecuente en los pacientes que recibieron CT que en los que recibieron terapia con polimixina (6 % frente al 43 %; $p = 0,0001$) o aminoglucósidos (6 % frente al 23 %; $p = 0,007$). Para este desenlace el equipo técnico del IETSI realizó un primer análisis que comparó CT versus polimixina y se obtuvo un RR de 0,13 (IC 95 % 0,06 a 0,31, $p = 0,001$)¹⁴. Por otro lado, cuando se comparó CT con aminoglucósidos, se obtuvo un RR de 0,26 (IC 95 % 0,11 a 0,61, $p = 0,001$)¹⁵. Por lo tanto, aquellos que reciben CT tienen 87 % y 74 % menos riesgo de IRA en comparación con el uso de polimixina y aminoglucósidos, respectivamente.

Las tasas de mortalidad hospitalaria fueron similares en los pacientes tratados con CT y polimixina o aminoglucósido (20 % frente a 25 %; ORa: 0,62; IC 95 %: 0,30 a 1,28).

¹³ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 81 61 19 39` en el software Stata 19.0.

¹⁴ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 6 43 94 57` en el software Stata 19.0.

¹⁵ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 6 23 94 77` en el software Stata 19.0.

Respecto al análisis crítico, el estudio fue considerado como riesgo de sesgo serio según la herramienta ROBINS-I (Tabla S7). Hubo potencial confusión debido a que se hallaron diferencias basales entre grupos, como el mayor uso de terapia combinada en el comparador, mayor edad de los participantes y una mayor frecuencia de enfermedad renal crónica en el grupo que recibió CT, lo que pudo impactar en los resultados del desenlace principal, por lo que ajustar por dichas variables pudo tener relevancia en los resultados. Por otro lado, se identificó un potencial sesgo de selección debido a que los autores excluyeron a los participantes que habían recibido el tratamiento durante menos de 48 horas y a aquellos con una depuración de creatinina menor de 20 ml/min. Esto podría haber condicionado la exclusión de pacientes más críticos, limitando la representatividad de la población. Además, se identificó un sesgo debido a desviaciones de las intervenciones planteadas ya que se permitió el uso de otras terapias antimicrobianas durante el estudio, adición que dependió del criterio del médico tratante. Finalmente, se halló sesgo de detección al evaluar el desenlace cura clínica debido a que fue un desenlace subjetivo que dependía de la evaluación del investigador, el cual no estaba cegado a la intervención recibida. Por otro lado, el estudio incluyó diferentes localizaciones de infección por *Pseudomonas aeruginosa*. De ellas, sólo el 14 % fueron ITU y no se especificó la frecuencia de ITUc. Además, el tipo de resistencia incluyó bacterias MDR y XDR y los autores no realizaron un análisis estratificado por tipo de infección o por mecanismo de resistencia. Estos aspectos limitan la representatividad de los resultados para la población de la PICO del presente dictamen.

En resumen, la GPC de la IDSA (Tamma et al., 2024) brinda un enfoque sugerido respecto al tratamiento de pacientes con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* DTR, considerando dentro de las alternativas el uso de CT. Sin embargo, la IDSA no consideró la contraindicación a colistina y no emite una recomendación graduada, aunque basa su enfoque sugerido en un ECA de no inferioridad. Por otro lado, la ETS de la HAS (HAS 2020) emite una opinión favorable para el uso de CT como último recurso en pacientes con ITUc por *Pseudomonas aeruginosa* susceptible a CT y que muestre resistencia a otros antimicrobianos. Asimismo, el NICE (NICE 2016) realizó un resumen de la evidencia y en base al ECA de Wagenlehner et al. señaló que CT puede ser una opción de tratamiento para esta población cuando los patógenos son resistentes a la terapia empírica de primera línea o cuando hay algún tipo de contraindicación.

No se identificó evidencia que respondiera directamente a la pregunta PICO, por lo que se incluyeron estudios para una población más amplia, considerando ITUc causada por *Pseudomonas Aeruginosa* con mecanismos de resistencia distintos a DTR, pero que consideraron como intervención el uso de CT. El ECA (F. M. Wagenlehner et al., 2015) fue un estudio de no inferioridad que comparó CT con levofloxacino y mostró mejores resultados para CT en el desenlace compuesto de cura clínica y erradicación microbiológica para la población total analizada. Además, CT mostró un perfil de seguridad potencialmente favorable. En la evaluación del riesgo de sesgo, el estudio fue considerado de alto riesgo. Es importante mencionar que, aunque la población incluía

pacientes con diagnóstico de ITUc, abarcó diversas bacterias y solo el 3 % de los casos correspondió a *Pseudomonas aeruginosa*, sin que se especificaran los mecanismos de resistencia. Este estudio fue incluido debido a que constituye uno de los estudios primarios que sustentan las recomendaciones de la GPC y las ETS incluidas en el presente dictamen. En cuanto a la seguridad, se reportó una frecuencia similar de EA no serios entre ambos grupos de tratamiento, los cuales fueron inferiores al 5 %.

En cuanto al EO incluido (Pogue et al., 2020), enroló una población con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, con un 14 % de casos de ITU, y comparó CT frente a polimixina o aminoglucósidos. Los autores reportaron una mayor cura clínica y una menor injuria renal en el grupo tratado con CT. El estudio tuvo un riesgo de sesgo serio. Entre las principales limitaciones se encuentra la permisividad del uso de terapias concomitantes, confusión residual y con limitaciones en la representatividad de la población, lo que podría haber influido en los desenlaces y resultado reportados. Asimismo, incluyó una proporción reducida de pacientes con ITU; no especificó la presencia de resistencia tipo DTR, y no consideró la contraindicación al uso de colistina. Ambos estudios aportan evidencia indirecta al comparar CT con levofloxacino, polimixina o aminoglucósidos en pacientes con ITUc por *Pseudomonas aeruginosa* MDR, XDR y donde no se especificó un mecanismo de resistencia.

El incremento de infecciones por patógenos MDR, XDR o con una resistencia de tipo DTR deja pocas opciones terapéuticas para su manejo (Anastasia et al., 2023). Por otro lado, el uso continuo de antibióticos de amplio espectro incrementa la resistencia bacteriana, por lo que el uso de antibióticos como CT podría ser útiles únicamente donde se demuestre la susceptibilidad del patógeno a tratar.

Una de las estrategias para prevenir la resistencia antimicrobiana es el uso racional de estos. En este contexto, evitar el uso innecesario de antimicrobianos de amplio espectro y priorizar, siempre que sea posible, antimicrobianos de espectro reducido o con susceptibilidad demostrada contra el microorganismo identificado, así como emplear combinaciones de antimicrobianos en situaciones seleccionadas, puede aumentar la eficacia del tratamiento y reducir la selección de cepas resistentes o mutantes (Souli et al., 2010).

En EsSalud, los pacientes adultos con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* DTR y con intolerancia a colistina, que no muestren susceptibilidad a C-A o a fosfomicina intravenosa, no cuentan con opciones de tratamiento, encontrándose en un escenario de vacío terapéutico. En este escenario, CT constituye una opción terapéutica para la población del presente dictamen. El ECA incluido en el presente dictamen evidenció que CT fue superior a levofloxacino para pacientes con ITUc en el desenlace compuesto de cura clínica y erradicación microbiológica, además de tener un perfil de seguridad similar al comparador. Asimismo, las ITUc por patógenos DTR se asocian con altas tasas de

morbilidad y mortalidad, por lo que resulta fundamental disponer de opciones terapéuticas activas frente a estas bacterias (Tamma et al., 2024).

Previamente el IETSI aprobó el uso de C-A en pacientes adultos con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* MDR y con contraindicaciones a colistina (IETSI 2024). Además, en el 2025, se aprobó el uso de fosfomicina intravenosa en pacientes adultos con ITUc, con resistencia de difícil tratamiento, con contraindicación o con reacción adversa a colistina (IETSI 2025). Sin embargo, estas tecnologías no abarcarían a todas las ITUc causadas por *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia de difícil tratamiento con intolerancia a colistina, por lo que en aquellas infecciones donde solo CT muestre sensibilidad, podría ser una opción de tratamiento.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) Actualmente en EsSalud, los pacientes adultos con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento con contraindicación a colistina, reciben la mejor terapia disponible de acuerdo con el perfil de resistencia de la bacteria aislada en monoterapia o terapia combinada; ii) La GPC identificada brinda un enfoque terapéutico para el uso de CT como opción terapéutica para el tratamiento de la ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento; iii) La ETS de la HAS aprobó el uso de CT para adultos con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* susceptible al medicamento, como alternativa de último recurso en los casos de resistencia antimicrobiana. De manera similar, el NICE señaló que CT podría ser una opción terapéutica para el tratamiento de adultos con ITUc cuando el patógeno sea resistente al tratamiento empírico de primera línea, exista contraindicación para su uso y se haya documentado susceptibilidad a CT. iv) El ECA identificado evaluó una población más amplia de pacientes adultos con ITUc por bacterias gramnegativas incluyendo una muestra pequeña representativa para el presente dictamen. A pesar de presentar limitaciones metodológicas y un alto riesgo de sesgo, el estudio mostró resultados favorables para el desenlace compuesto de cura clínica y erradicación microbiológica a favor de CT, en comparación con el levofloxacino, en la población total analizada. Además, el ECA evidenció una mayor erradicación microbiológica con CT en el análisis que consideró sólo la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. En cuanto a seguridad, la mayoría de EA reportados fueron leves a moderados, lo que sugiere un perfil de seguridad potencialmente favorable; v) El EO incluido reportó una mayor cura clínica y una menor incidencia de IRA con CT, en comparación con polimixinas y aminoglucósidos. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas del estudio; vi) Si bien la evidencia disponible es limitada, los resultados identificados sugieren que CT podría constituir una alternativa terapéutica para pacientes con ITUc causada por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento, que muestren un perfil de resistencia a otros antibióticos actualmente disponibles en EsSalud, intolerancia a colistina, y susceptibilidad demostrada a CT, es decir, en un contexto de vacío terapéutico.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento con intolerancia a colistina, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, contados a partir de la fecha de su publicación. La continuidad de su aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anastasia, Antonio, Silvia Bonura, Raffaella Rubino, et al. 2023. «The Use of Intravenous Fosfomycin in Clinical Practice: A 5-Year Retrospective Study in a Tertiary Hospital in Italy». *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 12 (6): 971. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060971>.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. 2022. «Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis». *Lancet (London, England)* 399 (10325): 629-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- Calvo Bernal, Beatriz, y Miguel Ángel López Rus. s. f. «Estado actual de la resistencia a carbapenemes: epidemiología y aspectos microbiológicos». *Actualidad Médica*, n.º 816. <https://doi.org/10.15568/am.2022.816.rev02>.
- Czaja, Christopher A., Delia Scholes, Thomas M. Hooton, y Walter E. Stamm. 2007. «Population-Based Epidemiologic Analysis of Acute Pyelonephritis». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 45 (3): 273-80. <https://doi.org/10.1086/519268>.
- Diekema, Daniel J., Po-Ren Hsueh, Rodrigo E. Mendes, et al. 2019. «The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 63 (7): e00355-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>.
- DIGEMID 2021. Ficha Técnica Ceftolozano/tazobactam. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE05239_FT_V01.pdf
- EMA Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam). https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zerbaxa-epar-medicine-overview_en.pdf
- FDA Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206829s008lbl.pdf
- Glen, Karl A., y Iain L. Lamont. 2021. « β -Lactam Resistance in *Pseudomonas Aeruginosa*: Current Status, Future Prospects». *Pathogens (Basel, Switzerland)* 10 (12): 1638. <https://doi.org/10.3390/pathogens10121638>.
- Haute Autorité de Santé. 2020. ceftolozane/tazobactam. «Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections». s. f. *I Nfe Ct i Ons*.

- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». mayo 11. https://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.
- IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de Ceftazidima-Avibactam en pacientes adultos con infección Urinaria complicada causada por Pseudomonas Aeruginosa Multidrogorresistente y con contraindicaciones a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 008-DETS-IETSI-2024.
- IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de Fosfomicina Intravenosa en pacientes adultos con infección del tracto urinario complicada, con resistencia de difícil tratamiento con contraindicación o con reacción adversa a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-DETS-IETSI-2025.
- Kadri, Sameer S., Jennifer Adjemian, Yi Ling Lai, et al. 2018. «Difficult-to-Treat Resistance in Gram-Negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-Line Agents». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 67 (12): 1803-14. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy378>.
- Khawcharoenporn, Thana, Shawn Vasoo, y Kamaljit Singh. 2013. «Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department». *Emergency Medicine International* 2013: 258517. <https://doi.org/10.1155/2013/258517>.
- Kranz, Jennifer, Riccardo Bartoletti, Franck Bruyère, et al. 2024. «European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines». *European Urology* 86 (1): 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.035>.
- López-Montesinos, I., y J. P. Horcajada. 2019. «Oral and Intravenous Fosfomycin in Complicated Urinary Tract Infections». *Revista Espanola De Quimioterapia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Quimioterapia* 32 Suppl 1 (Suppl 1): 37-44.
- Mazzariol, Annarita, Alda Bazaj, y Giuseppe Cornaglia. 2017. «Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria Causing Urinary Tract Infections: A Review». *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 29 (sup1): 2-9. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1380395>.
- Pang, Zheng, Renee Raudonis, Bernard R. Glick, Tong-Jun Lin, y Zhenyu Cheng. 2019. «Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies». *Biotechnology Advances* 37 (1): 177-92. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>.
- Paz-Zarza, Victor Manuel, Simran Mangwani-Mordani, Alejandra Martínez-Maldonado, et al. 2019. «Pseudomonas aeruginosa: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria». *Revista chilena de infectología* 36 (2): 180-89. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000200180>.
- Phe, Kady, Dana R. Bowers, Jessica T. Babic, y Vincent H. Tam. 2019. «Outcomes of Empiric Aminoglycoside Monotherapy for Pseudomonas Aeruginosa Bacteremia». *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 93 (4): 346-48. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.019>.
- Pogue, Jason M., Keith S. Kaye, Michael P. Veve, et al. 2020. «Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-Based Regimens for the Treatment of Drug-Resistant Pseudomonas Aeruginosa». *Clinical Infectious Diseases: An Official*

- Publication of the Infectious Diseases Society of America* 71 (2): 304-10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz816>.
- Raoofi, Samira, Fatemeh Pashazadeh Kan, Sima Rafiei, et al. 2023. «Global Prevalence of Nosocomial Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis». *PloS One* 18 (1): e0274248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274248>.
- Rodríguez-Baño, Jesús, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Isabel Machuca, y Alvaro Pascual. 2018. «Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae». *Clinical Microbiology Reviews* 31 (2): e00079-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17>.
- Spoorenberg, V., M. E. J. L. Hulscher, R. B. Geskus, et al. 2016. «[Better antibiotic use in complicated urinary tract infections; multicentre cluster randomised trial of 2 improvement strategies]». *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 160: D460.
- Tamma, Pranita D., Emily L. Heil, Julie Ann Justo, Amy J. Mathers, Michael J. Satlin, y Robert A. Bonomo. 2024. «Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, agosto 7, ciae403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>.
- Trautner, Barbara W., Nicolás W. Cortés-Penfield, Kalpana Gupta, et al. 2025. «Clinical Practice Guideline by Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2025 Guideline on Management and Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: Duration of Antibiotics for Complicated UTI». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, diciembre 20, ci4f462. <https://doi.org/10.1093/cid/ci4f462>.
- Vallejo-Torres, Laura, Miquel Pujol, Evelyn Shaw, et al. 2018. «Cost of Hospitalised Patients Due to Complicated Urinary Tract Infections: A Retrospective Observational Study in Countries with High Prevalence of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: The COMBACTE-MAGNET, RESCUING Study». *BMJ Open* 8 (4): e020251. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020251>.
- Wagenlehner, Florian M. E., Truls E. Bjerklund Johansen, Tommaso Cai, et al. 2020. «Epidemiology, Definition and Treatment of Complicated Urinary Tract Infections». *Nature Reviews. Urology* 17 (10): 586-600. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0362-4>.
- Wagenlehner, Florian M., Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, y Rabi O. Darouiche. 2015. «Ceftolozane-Tazobactam Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary-Tract Infections, Including Pyelonephritis: A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cUTI)». *Lancet* (London, England) 385 (9981): 1949-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62220-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62220-0).

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

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

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con infección del tracto urinario complicada causada por <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> de difícil tratamiento** con intolerancia a colistina***
Grupo etario	Adultos de 18 años a más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	7 días de acuerdo con la ficha técnica aprobada por DIGEMID
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: - Paciente adulto con diagnóstico de infección del tracto urinario complicada causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> confirmado a través de la historia clínica y reporte laboratorio (cultivo microbiológico) - Infección causada por <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> DTR**. Se debe presentar el reporte de laboratorio (cultivo microbiológico) que muestre el perfil de resistencia de difícil tratamiento (susceptibilidad/resistencia antimicrobiana o fenotipo de resistencia) - Reporte de perfil de susceptibilidad a ceftolozano/tazobactam, de contar con la prueba - Reporte de intolerancia al uso de colistina*** - Ausencia de contraindicación¹ al uso de ceftolozano/tazobactam según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico especialista (Respuesta clínica²) - Reporte laboratorio (cultivos microbiológicos de seguimiento, hemograma, otros) - Especificar el número de días de duración del tratamiento - Los profesionales que brindan servicios de salud al paciente deben identificar, notificar y registrar en la historia clínica todas las sospechas de reacciones adversas al medicamento, de presentarse, a fin de que el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS pueda realizar la evaluación de causalidad correspondiente[◇], en concordancia con lo establecido en el apartado “Seguridad del producto farmacéutico” del Anexo N.º 7
Criterios para la suspensión del medicamento	- Progresión de la infección - Toxicidad inaceptable y reporte al comité de farmacovigilancia - Eventos adversos serios

*Médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales o en caso de contar con Unidad de PROA, es esta la que evalúa la aprobación de uso del producto.

***Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (DTR): se define como bacteria gram negativa que demuestra fenotipo intermedio o resistente a todos los antibióticos de la familia de betalactámicos (incluidos carbapenémicos) y fluoroquinolonas (Kadri et al., 2018).

***Intolerancia a colistina: Insuficiencia renal aguda y/o crónica.

¹Contraindicación: en pacientes con hipersensibilidad seria conocida a sus componentes (ceftolozano y tazobactam), a la piperacilina/tazobactam, u a otros miembros de la clase de los betalactámicos.

²Resolución completa de los síntomas y signos del cuadro infeccioso, sin requerimiento adicional de terapia antibacteriana.

[◇] Según lo establecido en la Directiva N.º 006-GG-ESSALUD-2026 “Disposiciones para regular el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el Seguro Social de Salud - ESSALUD” aprobada por Resolución de Gerencia General N.º 556-GG-ESSALUD-2026.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 19 de febrero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	((Pseudomonas Aeruginosa[Mesh] OR Pseudomonas Aeruginosa[tiab] OR Pseudomonas Polycolor[tiab] OR Bacterium Aeruginos*[tiab] OR Pseudomonas Pyocyan*[tiab] OR Micrococcus Pyocyan*[tiab] OR P.Aeruginosa[tiab] OR Urinary Tract Infections[Mesh] OR "Urinary Infection"[tiab] OR "Urinary Infections"[tiab] OR Bacteriuria*[tiab] OR Pyuria*[tiab]) AND Drug Resist*[tiab]) AND (Ceftolozane tazobactam Drug Combination[Supplementary Concept] OR Zerbaxa[tiab] OR "Ceftolozane-tazobactam"[tiab]))	181

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 19 de febrero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Pseudomonas aeruginosa] explode all trees	526
	#2	Pseudomonas NEAR/1 Aeruginosa:ti,ab,kw	2448
	#3	Pseudomona NEAR/1 Polycolor:ti,ab,kw	0
	#4	Bacteri* NEAR/1 Aeruginos*:ti,ab,kw	29
	#5	Pseudomonas NEAR/1 Pyocyan*:ti,ab,kw	4
	#6	Micrococcus NEAR/1 Pyocyan*:ti,ab,kw	0
	#7	P.Aeruginosa:ti,ab,kw	769
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2633
	#9	MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees	3339
	#10	Urinary NEAR/1 Infection*:ti,ab,kw	1139
	#11	Bacteriuria*:ti,ab,kw	1342
	#12	Pyuria*:ti,ab,kw	326
	#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	726904
	#14	MeSH descriptor: [Drug Resistance] explode all trees	13184
	#15	(drug resist* OR antimicrobial resist* OR antibiotic resist*):ti,ab,kw	53891
	#16	#14 OR #15	434702
	#17	ceftolozane tazobactam*:ti,ab,kw	78
	#18	Zerbaxa*:ti,ab,kw	7
	#19	MH ceftolozane tazobactam	9
	#20	#17 OR #18 OR #19	79
	#21	(#8 OR #13) AND #16 AND #20	31

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 19 de febrero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	((mh:"Pseudomonas aeruginosa" OR tw:"Pseudomonas aeruginosa" OR tw:"P. aeruginosa") AND (mh:"Infecciones Urinarias" OR tw:"infección urinaria*" OR tw:"bacteriuria*" OR tw:"piuria*")) AND (mh:"Farmacorresistencia Bacteriana" OR tw:"drug resist*" OR tw:"resistencia*") AND (tw:"ceftolozane tazobactam" OR tw:"ceftolozane-tazobactam" OR tw:"Zerbaxa"))	16

ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS DOCUMENTOS REVISADOS A TEXTO COMPLETO

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(NICE 2018)	GPC	No considera resistencia DTR
(SMC 2016)	ETS	No considera resistencia DTR
(CDA 2016)	ETS	No considera resistencia DTR
(Hareza et al. 2024)	EO	Comparador no es parte de la pregunta PICO

ANEXO 4: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE GPC Y RS

Tabla 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	IDSA 2024
Dominio 3 – Rigor en la Elaboración	
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	1
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	1
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	1
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	1
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5
Subtotal del dominio	24
	33%
Dominio 6 - Independencia Editorial	
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	3
Subtotal del dominio	10
	67%
Total	50%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

Tabla 6. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

Autor año	Desenlaces	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Wagenlehner 2015	Cura clínica					^a		
	Cura microbiológica					^a		

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

- a. Riesgo de sesgo alto debido a que hubo pérdida de participantes luego de la aleatorización. No se describieron las características basales de aquellos pacientes que no fueron incluidos en el análisis ni se brindó la comparación de las mismas con los participantes que sí fueron incluidos en el análisis final.

Tabla S7. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados según el instrumento ROBINS-I de Cochrane

Desenlace	Autor año	Pre-intervención		Intervención	Post-intervención				Total
		Sesgo por confusión	Sesgo en la selección de participantes	Sesgo en la clasificación de la intervención	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones planteadas	Sesgo debido a datos perdidos	Sesgo en la evaluación de los desenlaces	Sesgo en la selección de resultados reportados	
Cura clínica	Pogue 2019	Serio ^a	Moderado ^b	Bajo	Moderado ^c	Bajo	Moderado ^d	Bajo	Serio
Injuria renal aguda	Pogue 2019	Serio ^a	Moderado ^b	Bajo	Moderado ^c	Bajo	Bajo	Bajo	Serio

- a. Riesgo de sesgo serio debido a que hubo diferencias basales entre grupos y a que no se realizó ajuste por potenciales variables confusoras.
- b. Riesgo de sesgo moderado debido a que excluyeron participantes que habían recibido antibióticos por un periodo < 48 horas y a aquellos con una depuración de creatinina < 20 ml/min.
- c. Riesgo de sesgo moderado debido a que se permitió agregar antibióticos a las terapias de estudio, lo cual dependió del médico tratante y no fue protocolizado por el estudio. Hubo diferencia en el uso de terapia combinada entre grupos.
- d. Riesgo de sesgo moderado debido a que el desenlace principal fue la cura clínica el cual depende de la apreciación subjetiva del investigador en un estudio no cegado.