



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 022-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 3 MESES A MÁS CON SEPSIS CAUSADA POR BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS Y RESISTENTES A COLISTINA



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación, IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Ana Beatriz Muñoz Urribarri - médica gastroenteróloga pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.
- Michael Algio Quispe Huarcaya - médico gastroenterólogo pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor 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 pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 022-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. Así, el Dr. Michael Algio Quispe Huarcaya y la Dra. Mabel Rubi Carhuana Salazar, médicos especialistas en gastroenterología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico ceftazidima-avibactam no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas en gastroenterología, Dr. Michael Algio Quispe Huarcaya y Dra. Ana Beatriz Muñoz Uribarri, además de los y el equipo técnico del IETSI-EsSalud; estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas [§] productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina
Intervención	Ceftazidima/avibactam 40 mg por kg/10 mg por kg en pacientes de 3 meses a <6 meses, cada 8 horas Ceftazidima/avibactam 50 mg por kg/12.5 mg por kg en pacientes de 6 meses a <18 años, cada 8 horas
Comparador	Mejor terapia de soporte*
Desenlace	Respuesta clínica [‡] Respuesta microbiológica [¶] Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

[§] *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

* Continuar con el mejor esquema antibiótico disponible (carbapenémicos, colistina, tigeciclina u otros).

[‡] Respuesta clínica: remisión completa del cuadro clínico infeccioso.

[¶] Respuesta microbiológica: negativización del cultivo microbiológico.

II. ASPECTOS GENERALES



La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección (Pomerantz y Weiss 2022). Se caracteriza por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en respuesta a una infección, que en pacientes pediátricos consiste en: i) temperatura anormal¹ y/o recuento anormal de leucocitos, más ii) el ritmo cardiaco anormal² y/o frecuencia respiratoria anormalmente alta³ (DynaMed 2022). La sepsis no tratada tempranamente, puede ocasionar daño irreversible a los tejidos, shock séptico, insuficiencia orgánica múltiple y poner en riesgo la vida (OPS 2022). Se estima que la mortalidad hospitalaria en pacientes pediátricos con sepsis es 2 % al 10 %, mientras que en pacientes pediátricos cuya sepsis se complica a sepsis grave (sepsis con disfunción de órganos diana) o shock séptico (sepsis con disfunción cardiovascular), la mortalidad es de 14 % al 50 % (DynaMed 2022; Weiss et al. 2020).



Dentro de los agentes etiológicos, las bacterias Gram-negativas son la causa más común de sepsis en niños y adolescentes sudamericanos ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (20.9 %) (de Souza et al. 2016). Las bacterias causantes de infección pueden presentar mecanismo de resistencia a los antibióticos que incrementan el riesgo de muerte para el paciente pediátrico. Se estima que las bacteriemias ocasionadas por enterobacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas generan 4 veces más probabilidades de morir que las bacteriemias por bacterias que no producen carbapenemasas, en pacientes pediátricos y adultos (Tamma et al. 2017). La mortalidad a los 30 días en pacientes pediátricos con bacteriemia causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas es aproximadamente 18.4 %, siendo el uso de una terapia inadecuada ($p < 0.05$) una condición que incrementa la mortalidad a los 30 días en dichos pacientes (Ara-Montojo et al. 2021).



Las bacterias Gram-negativas que producen carbapenemasas presentan resistencia a un amplio espectro de sustratos de betalactámicos, incluidos los carbapenémicos, y se clasifican, según el sistema de clasificación molecular de Ambler, en A, B, C y D. Las carbapenemasas de tipo A, C y D comparten un residuo de serina en el sitio activo, además, son las de mayor importancia clínica entre los patógenos nosocomiales de las que destacan las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) y las enzimas de tipo OXA. Las carbapenemasas del tipo B requieren de zinc para su actividad y se

¹ Temperatura central $> 38,5$ grados $^{\circ}\text{C}$ o < 36 grados $^{\circ}\text{C}$

² a) Mas de 2 desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad del niño en ausencia de estímulos externos, fármacos o estímulos dolorosos o depresión persistente inexplicable de la frecuencia cardiaca media durante 0,5 horas. b) Una frecuencia cardiaca media menor del percentil 10 para la edad del paciente en ausencia de estímulo vagal externo, fármacos bloqueadores beta o cardiopatía congénita, o depresión persistente inexplicable de otra forma en la frecuencia cardiaca media durante 0,5 horas (en lactantes < 12 meses de edad).

³ Mas de 2 desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad o ventilación mecánica para procesos agudos no relacionados con anestesia general o enfermedad neuromuscular subyacente.

denominan metalobetalactamasas (Quale John 2022). Se estima que la mortalidad por infecciones, en general, causadas por patógenos multirresistentes como las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos es entre 30 % y 75 % (Tischendorf, de Avila, y Safdar 2016).

La sepsis es una urgencia médica y si no se trata de forma temprana, puede ocasionar daño irreversible a los tejidos, insuficiencia orgánica múltiple y poner en riesgo la vida (OPS 2022). El tratamiento de la sepsis pediátrica por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas es incierto; las opciones de antibióticos son limitadas y no se ha definido claramente que un régimen de antibióticos sea superior a otro. Cuando se identifica una bacteria productora de carbapenemasas como agente etiológico, se deben solicitar pruebas adicionales de susceptibilidad a los antibióticos como colistina, combinaciones de betalactámicos-betalactamasa, entre otros (Quale John 2022). Dentro de las opciones de tratamiento para las infecciones por bacterias multirresistentes, como lo son las bacterias productoras de carbapenemasas, se encuentran las polimixinas (p. ejem colistina) y, más recientemente, las combinaciones de betalactámicos-inhibidores de betalactamasas (Quale John 2022).

En EsSalud, los pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas tienen disponible como opciones de última línea el uso de esquemas basados en colistina. Sin embargo, algunos pacientes presentan infecciones resistentes a estos antibióticos, por lo cual no disponen de una alternativa terapéutica para controlar la infección. Por lo tanto, solo recibirían la mejor terapia de soporte, la cual consiste en continuar con el mejor esquema antibiótico disponible (carbapenémicos, colistina, u otros). En este sentido, los especialistas de EsSalud sugieren el uso de ceftazidima-avibactam (C-A) para el tratamiento de dichos pacientes, con el fin de mejorar su sobrevida.

El antibiótico compuesto C-A ha sido descrito en otro dictamen previamente (Nº 011-DETS-IETSI-2021). Brevemente, la ceftazidima es una cefalosporina que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, y el avibactam es un inhibidor de beta-lactamasa, con capacidad de inhibir carbapenemasas. Ambos son antibióticos cuya presentación en forma combinada ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes a partir de los 3 meses con opciones terapéuticas limitadas. En el Perú, el C-A cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación Zavicefta®, descrito en la Tabla 2. El C-A no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).

Tabla 2. Registro sanitario de C-A en el Perú

Nombre y Registro sanitario	Vigencia	Titular del registro	Laboratorio	Presentación	Costo (*)
Zavicefta® EE07514	28/06/2024	Pfizer S.A.	ACS DOBFAR S.P.A.	Vial de 20 ml conteniendo 2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam	S/ 444.86

Fuente: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rs/ProductosFarmaceuticos/>

(*) Obtenido del sistema SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 31 de mayo del 2023



Considerando las dosis recomendadas de C-A según la etiqueta aprobada por la DIGEMID para el tratamiento de infecciones por bacterias Gram-negativas en pacientes pediátricos con opciones terapéuticas limitadas (hasta un máximo de de 2 g/0.5 g de C-A, cada 8 horas), se estima que el costo de tratamiento por día ascendería a S/ 1,334.58 (equivalente al costo de 3 viales). En el caso de un tratamiento de 14 días (tiempo máximo recomendado según la etiqueta de uso aprobada por la DIGEMID) el costo ascendería a S/ 18,684.12 por paciente.



Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de C-A en pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.

III. METODOLOGÍA



Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de C-A, en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina (población objetivo).

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Cancer Guidelines Database, el New Zealand Guidelines Group (NZGG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

(IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en infectología, tales como: la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

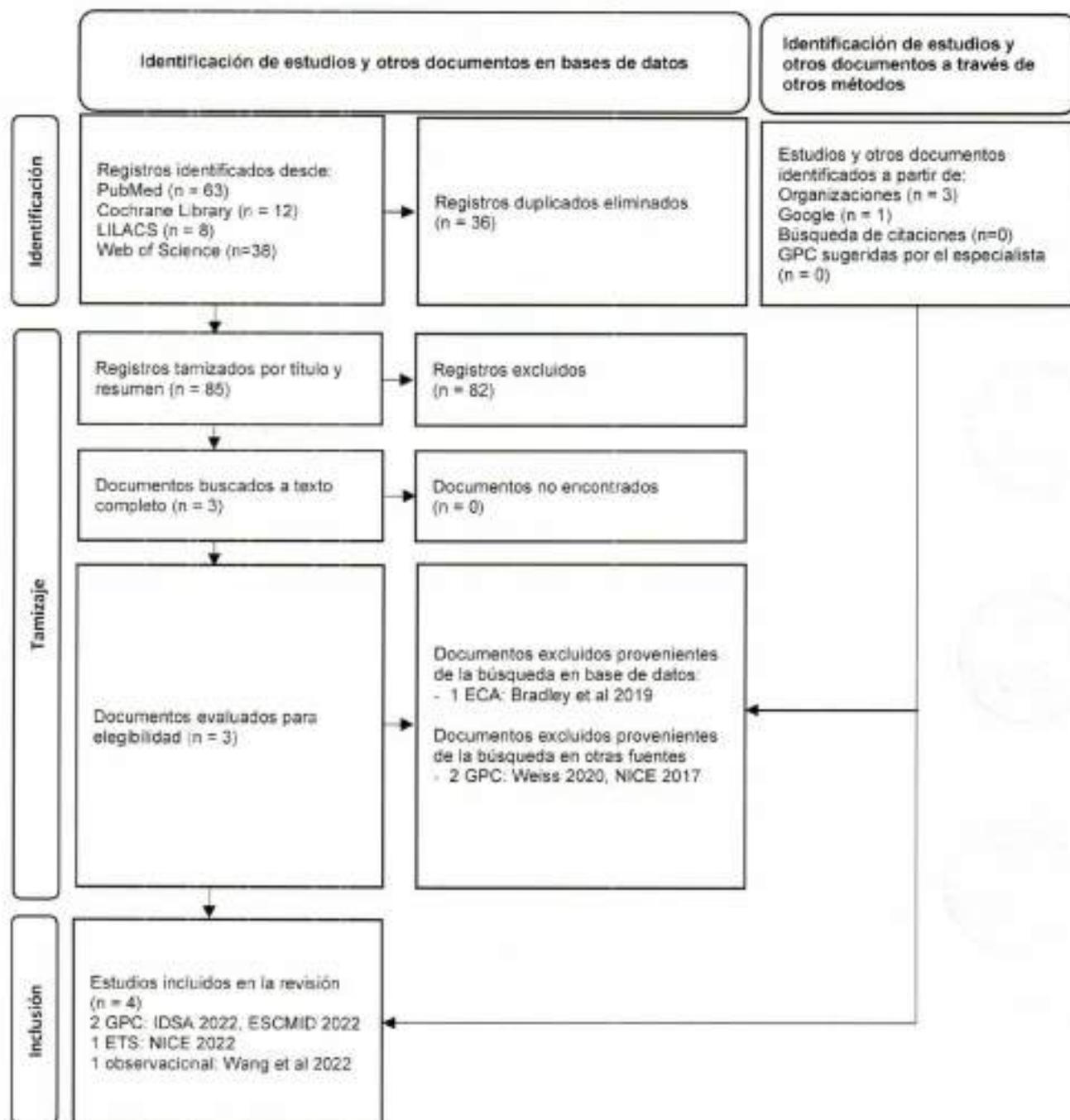
Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no encontrar ECA de fase III, se optó por ampliar los criterios de selección e incluir EC de fase II comparativos o estudios observacionales con grupo control. No obstante, al no identificar tampoco este tipo de estudios, se optó por incluir estudios observacionales de un solo brazo que incluyera a la población objetivo y la intervención de interés planteados en la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. 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 utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías de referencia para el servicio de infectología de EsSalud. Solo se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de autorización de comercialización de C-A para la condición clínica de la población objetivo del presente dictamen. Dado que no se identificaron GPC que brinden recomendaciones específicas para la población objetivo, se optó por ampliar el criterio de selección e incluir GPC que brinden recomendaciones para pacientes pediátricos con infecciones (no específicas para un sitio de infección) por bacterias productoras de carbapenemasas o por bacterias resistentes a los carbapenémicos.

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, se realizó la revisión y selección por títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección fue realizada por dos evaluadores independientes, quienes tuvieron que llegar a un consenso en los casos de discrepancia en los documentos seleccionados. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó, a texto completo, los documentos incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda utilizadas, y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: ensayo clínico aleatorizado; 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; IDSA: Infectious Diseases Society of America; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta noviembre de 2022, se identificaron dos GPC elaboradas por la IDSA (Tamma et al. 2022) y la ESCMID (Paul et al. 2022), una ETS elaborada por NICE (NICE 2022) y un estudio observacional publicado por Wang et al. (Wang et al. 2022).

Cabe mencionar que se excluyeron un ECA (Bradley et al. 2019) y dos GPC (Weiss et al. 2020; NICE 2017). Este ECA fue excluido porque evaluó pacientes pediátricos con infección urinaria complicada donde no se describe si los pacientes presentaron o no sepsis. Además, no se especifica si dichas infecciones fueron o no por bacterias productoras de carbapenemasas o al menos si fueron o no resistentes a carbapenémicos; por lo tanto, no brinda información que permita responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Respecto a las GPC, estas dos guías (Weiss et al. 2020; NICE 2017) fueron excluidas porque sus recomendaciones no están dirigidas a la población objetivo del presente dictamen (pacientes con sepsis por bacterias gram-negativas productoras de carbapenemasas).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Sobre las GPC, las dos guías recomiendan C-A para tratar infecciones por bacterias que producen carbapenemasas (Paul et al. 2022; Tamma et al. 2022). La guía de la ESCMID (Paul et al. 2022) recomienda el uso de C-A para pacientes con infecciones severas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), esta recomendación incluye a pacientes adultos y pediátricos con sepsis por bacterias productoras de carbapenemasas. Dicha recomendación se sustentó en estudios observacionales que evaluaron pacientes adultos (van Duin et al. 2018; Shields et al. 2017; Castón et al. 2017; Tumbarello et al. 2019; Alraddadi et al. 2019). Por otro lado, la guía de la IDSA recomienda⁴, en pacientes pediátricos y adultos, el uso de C-A para tratar infecciones fuera del tracto urinario causadas por bacterias que producen carbapenemasas de tipo KPC y en pacientes con infecciones por bacterias que producen carbapenemasas de tipo OXA-4. Si bien esta recomendación incluye a la población objetivo (pacientes pediátricos con sepsis por bacterias productoras de carbapenemasas), está basada en evidencia procedente de pacientes adultos y estudios in vitro (de Jonge et al. 2016; Spiliopoulou, Kazmierczak, y Stone 2020; Castanheira et al. 2021; 2020; De la Calle et al. 2019). En ese sentido, ambas guías recomiendan el uso de C-A; sin embargo, dichas recomendaciones podrían no ser extrapolables a la población objetivo del presente dictamen.

En relación con la ETS (NICE 2022), el NICE recomendó el uso de C-A como tratamiento de infecciones graves, resistentes a medicamentos, causadas por bacterias Gram-negativas, esto incluye, pero no se limita a, infecciones causadas por enterobacterias

⁴ Recomendación en respuesta a la pregunta clínica N°5 de la guía de la IDSA.

productoras de carbapenemasas OXA-48. Esta recomendación se hace de manera general sin especificar un grupo etario, señalando que obedece a su autorización de comercialización (la cual indica un uso a partir de los 3 meses a más); por lo que incluye a la población objetivo (pacientes pediátricos). Sin embargo, cabe mencionar que los estudios evaluados por el NICE se realizaron en pacientes adultos. Además, señaló que se debe ofrecer C-A solo si hay pocas opciones de tratamiento alternativas. El NICE concluyó que con los ensayos clínicos y los estudios observacionales disponibles (Alraddadi et al. 2019; De la Calle et al. 2019; Katchanov et al. 2018; Lim et al. 2020; Sousa et al. 2018; Temkin et al. 2017), la generalización de los resultados hacia el uso de C-A en infecciones resistentes a múltiples medicamentos causadas por enterobacterias productoras de OXA-48 es limitada. Así, dada la escasa evidencia, el NICE consideró razonable el uso de datos de estudios de susceptibilidad in vitro como un subrogado de desenlaces clínicos, aunque indicó que los resultados son inciertos.

Asimismo, sobre la costo-efectividad, NICE concluyó que el uso de C-A es costo efectivo para su sistema de Salud, considerando un acuerdo comercial de 3 años con la industria; no obstante, se debe considerar que estos resultados no pueden ser extrapolables a EsSalud por las diferencias en los contextos sanitarios. Finalmente, es relevante comentar que el NICE consideró para su decisión, el contexto clínico de la población evaluada. Así, señaló que las infecciones por bacterias Gram-negativas multirresistentes (entre ellas aquellas productoras de carbapenemasas, específicamente las de tipo OXA48) reflejan una necesidad médica insatisfecha, además de representar una carga significativa para los pacientes y sus familias, aumentando la mortalidad de los pacientes con dichas infecciones. Por consiguiente, a pesar de la escasa evidencia, el NICE optó por aprobar el uso de C-A para el tratamiento de pacientes con infecciones graves resistentes a medicamentos causadas por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas.

En relación con el estudio observacional (Wang et al. 2022), este evaluó pacientes pediátricos (rango: 5 a 14 años) con trasplante hepático e infecciones causadas por ERC, que recibieron C-A como terapia de rescate. La terapia de rescate se definió como cualquier antimicrobiano administrado después de la retirada de los medicamentos anti ERC iniciales debido a falla clínica o reacciones adversas (ie. carbapenémicos; polimixinas, entre otros). Este estudio evaluó 6 pacientes de los cuales 5 desarrollaron sepsis. Luego del tratamiento, el 100 % logró el éxito clínico y ningún paciente falleció o reportó EA serios.

La principal limitación de este estudio observacional (Wang et al. 2022) es su pequeño tamaño de muestra y la falta de un grupo control. Estas limitaciones no permiten poder establecer contundentemente una relación causal entre el uso de C-A y los desenlaces clínicos evaluados. No obstante, es importante tener en cuenta que al ser la población objetivo una población pediátrica vulnerable es de esperar que existan pocos estudios que evalúen este tipo de pacientes o tengan un pequeño tamaño de muestra. En ese sentido, a pesar de las limitaciones de este estudio, los resultados sugieren que C-A

tiene un perfil de seguridad adecuado para los pacientes pediátricos con sepsis ocasionada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas. Asimismo, los resultados sugieren que al ser usado como terapia de rescate en pacientes pediátricos con sepsis que no respondieron a otros antibióticos como carbapenémicos o polimixinas (población objetivo), C-A sería eficaz para controlar la infección.

Por otra parte, es relevante tomar en cuenta que la sepsis pediátrica puede ser mortal sino se trata a tiempo. Como se ha descrito previamente, la sepsis es una urgencia médica y si no se diagnostica y trata de forma temprana, puede ocasionar daño irreversible a los tejidos, shock séptico, insuficiencia orgánica múltiple y poner en riesgo la vida (OPS 2022). Además, la sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los niños (The Royal Children's Hospital Melbourne 2020). La mortalidad de los niños con sepsis oscila entre el 4 % y el 50 % según la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo y la ubicación geográfica (Weiss et al. 2020). La mayor parte de los niños que mueren por sepsis sufren shock séptico o síndrome de disfunción multiorgánica, y generalmente ocurren dentro de las primeras 48 a 72 horas. Por lo tanto, el tratamiento temprano, oportuno y adecuado es vital para optimizar los resultados a favor de los niños con sepsis.

Por otra parte, es relevante tomar en cuenta que la población objetivo del presente dictamen se encuentra en el contexto de vacío terapéutico. Actualmente, en EsSalud, los pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina reciben únicamente la mejor terapia de soporte como tratamiento de la infección. La mejor terapia de soporte consiste en continuar brindando esquemas antibióticos basados en carbapenémicos, colistina, u otros, a los que la infección es resistente y no se tiene la respuesta clínica esperada. Los riesgos de continuar innecesariamente la terapia con estos antibióticos incluyen efectos secundarios directos y toxicidades, tales como: la nefrotoxicidad u ototoxicidad de los aminoglucósidos, infección con *Clostridioides difficile* (anteriormente *Clostridium*) o patógenos fúngicos, e incremento de la resistencia a los antimicrobianos en el paciente y en el entorno hospitalario (Weiss et al. 2020). Además, los estudios observacionales sugieren que una exposición más prolongada a los antibióticos está asociada con el riesgo de posibles eventos adversos, incluida la enterocolitis necrosante en bebés de muy bajo peso al nacer (Alexander, Northrup, y Bizzarro 2011), candidemia en niños hospitalizados (Paganini et al. 2002; Zaoutis et al. 2010), desarrollo de resistencia a los antimicrobianos (Chatterjee et al. 2018) e infección por *C. difficile* (Brown et al. 2013). Asimismo, la exposición innecesaria a los antibióticos puede provocar la alteración del microbioma humano en una etapa temprana de la vida, cuyo impacto no se conoce bien, pero se ha asociado con peores resultados, como la enterocolitis necrosante en los recién nacidos (Weiss et al. 2020).

Adicionalmente, cabe precisar que existe plausibilidad biológica dado que el mecanismo de acción de C-A está dirigido a contrarrestar el efecto de las carbapenemasas producidas por bacterias Gram-negativas responsables de la sepsis en pacientes

pediátricos. La eficacia de los antibióticos incluye aspectos como el mecanismo de acción (principalmente cuando se tienen bacterias resistentes), la sensibilidad bacteriana y la concentración en los tejidos. El mecanismo de acción de C-A consiste en un efecto antibiótico (ceftazidima) y un efecto inhibitor de betalactamasas de tipo carbapenemasas (avibactam); la cual tiene como objetivo contrarrestar la actividad de las enzimas carbapenemasas responsables de la resistencia a los antibióticos. Por ello, C-A podría considerarse una alternativa de tratamiento para las infecciones (por ejemplo, sepsis) causadas por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas. Tomando en cuenta la farmacocinética, la actividad antimicrobiana de C-A está en función de la capacidad de alcanzar la concentración adecuada para ejercer su mecanismo de acción (> 8 mg/L para ceftazidima y > 1 mg/L para avibactam), la cual se alcanza en sangre al 100 % tras ser administrado vía endovenosa y en otras áreas/tejidos como a nivel urinario, pulmonar o intraabdominal en más del 98 % (Li et al. 2019; Sy et al. 2019).

Por otra parte, en EsSalud, se tiene experiencia de uso con C-A en pacientes adultos con infecciones (neumonía asociada a ventilación mecánica) causadas por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. Luego de aprobar el uso de C-A en la institución mediante el dictamen preliminar N.º 011-DETS-IETSI-2021, los pacientes con este tipo de infecciones han recibido el tratamiento con C-A. Hasta el momento de elaboración del presente dictamen, el uso de C-A ha mostrado perfiles de eficacia y seguridad adecuados. Si bien la experiencia de uso en EsSalud es en pacientes adultos, cabe precisar que un ensayo clínico ha mostrado un perfil de seguridad adecuado en pacientes pediátricos. Al respecto, C-A ha sido utilizado en pacientes pediátricos (desde 3 meses hasta menores de 18 años) con infecciones urinarias causa por bacteria Gram-negativas en un ensayo clínico de fase II, mostrando un perfil de seguridad similar al de una cefalosporina (EA serios 11.9 % vs 7.1 %) (Bradley et al. 2019). Por lo tanto, es plausible considerar que el uso de C-A en pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina sea seguro. Tomando en cuenta lo descrito previamente, C-A podría ser considerada una alternativa de tratamiento para la población objetivo del presente dictamen.

Así, con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) La sepsis pediátrica en una enfermedad con alta mortalidad; ii) en EsSalud, los pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina sea seguro (población objetivo), solo reciben la mejor terapia de soporte (contexto de vacío terapéutico); iii) la mejor terapia de soporte consiste en continuar con los esquemas basados en carbapenémicos, colistina u otros disponibles en EsSalud; sin embargo, el uso prolongado de estos antibióticos no eficaces en la población objetivo, aumentaría el riesgo de desarrollar eventos adversos y resistencia bacteriana; iv) no se tiene evidencia procedente de ECA que responda la pregunta PICO; no obstante, la evidencia

descriptiva sugiere un perfil de seguridad adecuado; v) las dos GPC recomiendan el uso de C-A como tratamiento para las infecciones causadas por bacterias productoras de carbapenemasas en pacientes pediátricos y adultos, aunque basadas en estudios observacionales de pacientes adultos y estudios in vitro; vi) la ETS, recomienda el uso de C-A como tratamiento de infecciones graves resistentes a medicamentos causadas por bacterias gramnegativas, en comparación con la terapia basadas en colistina, basándose en estudios observacionales e in vitro, resaltando que es una necesidad medica insatisfecha y que 20 % de los pacientes no podrían recibir colistina incluso si no hubiese otra alternativa debido a la nefrotoxicidad; vii) existe plausibilidad biológica dado que el mecanismo de acción de C-A esta dirigido a contrarrestar el efecto de las carbapenemasas producidas por las bacterias Gram-negativas responsables de la sepsis en pacientes pediátricos; viii) si bien en EsSalud, solo se tiene experiencia de uso con C-A en pacientes adultos, un EC reportó un perfil se seguridad similar a una cefalosporina en pacientes pediátricos; por lo tanto, es plausible esperar que el uso de C-A, como tratamiento de rescate, sea seguro para la población objetivo el cual no tiene otras opciones de tratamiento.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de ceftazidima-avibactam para pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes 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 un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexander, Vanaja N., Veronika Northrup, y Matthew J. Bizzarro. 2011. «Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis». *The Journal of Pediatrics* 159 (3): 392-97. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.035>.
- Alraddadi, Basem M., Mohammed Saeedi, Mohammed Qutub, Abeer Alshukairi, Ashraf Hassanien, y Ghassan Wali. 2019. «Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae». *BMC Infectious Diseases* 19 (septiembre). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4409-1>.
- Ara-Montojo, M. F., L. Escosa-García, M. Alguacil-Guillén, N. Seara, C. Zozaya, D. Plaza, C. Schuffelmann-Gutiérrez, et al. 2021. «Predictors of Mortality and Clinical Characteristics among Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Bloodstream Infections in Spanish Children». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 76 (1): 220-25. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa397>.
- Bradley, John S., Emmanuel Roilides, Helen Broadhurst, Karen Cheng, Li-Min Huang, Veronica MasCasullo, Paul Newell, et al. 2019. «Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Urinary Tract Infection: Results from a Phase 2 Randomized, Controlled Trial». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 38 (9): 920-28. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002395>.
- Brown, Kevin A., Nagham Khanafer, Nick Daneman, y David N. Fisman. 2013. «Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated Clostridium Difficile Infection». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57 (5): 2326-32. <https://doi.org/10.1128/AAC.02176-12>.
- Castanheira, Mariana, Timothy B. Doyle, Timothy D. Collingsworth, Helio S. Sader, y Rodrigo E. Mendes. 2021. «Increasing Frequency of OXA-48-Producing Enterobacterales Worldwide and Activity of Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Comparators against These Isolates». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 76 (12): 3125-34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab306>.
- Castanheira, Mariana, Timothy B. Doyle, Cory Hubler, Helio S. Sader, y Rodrigo E. Mendes. 2020. «Ceftazidime-Avibactam Activity against a Challenge Set of Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Ompk36 L3 Alterations and β -Lactamases with Ceftazidime Hydrolytic Activity Lead to Elevated MIC Values». *International Journal of Antimicrobial Agents* 56 (1): 106011. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106011>.
- Castón, Juan J., Isabel Lacort-Peralta, Pilar Martín-Dávila, Belén Loeches, Salvador Tabares, Liz Temkin, Julián Torre-Cisneros, y José R. Paño-Pardo. 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 (junio): 118-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>.
- Chatterjee, Anuja, Maryam Modarai, Nichola R. Naylor, Sara E. Boyd, Rifat Atun, James Barlow, Alison H. Holmes, Alan Johnson, y Julie V. Robotham. 2018. «Quantifying Drivers of Antibiotic Resistance in Humans: A Systematic Review». *The Lancet Infectious Diseases* 18 (12): e368-78. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2).
- De la Calle, Cristina, Olga Rodríguez, Laura Morata, Francesc Marco, Celia Cardozo, Carolina García-Vidal, Ana Del Río, et al. 2019. «Clinical Characteristics and Prognosis of Infections Caused by OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in

Patients Treated with Ceftazidime-Avibactam». *International Journal of Antimicrobial Agents* 53 (4): 520-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015>.

Duin, David van, Judith J. Lok, Michelle Earley, Eric Cober, Sandra S. Richter, Federico Perez, Robert A. Salata, et al. 2018. «Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 66 (2): 163-71. <https://doi.org/10.1093/cid/cix783>.

DynaMed. 2022. «Sepsis in Children. EBSCO Information Services.» <https://www.dynamed.com.essalud.remotexs.co/condition/sepsis-in-children>.

Jonge, Boudewijn L. M. de, James A. Karlowsky, Krystyna M. Kazmierczak, Douglas J. Biedenbach, Daniel F. Sahm, y Wright W. Nichols. 2016. «In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam of Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae Isolates Collected during the INFORM Global Surveillance Study (2012 to 2014)». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 60 (5): 3163-69. <https://doi.org/10.1128/AAC.03042-15>.



Katchanov, Juni, Lucia Asar, Eva-Maria Klupp, Anna Both, Camilla Rothe, Christina König, Holger Rohde, Stefan Kluge, y Florian P. Maurer. 2018. «Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens in a German University Medical Center: Prevalence, Clinical Implications and the Role of Novel β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations». *PLoS ONE* 13 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195757>.



Li, Jianguo, Mark Lovern, Michelle L. Green, Joannelyn Chiu, Diansong Zhou, Craig Comisar, Yuan Xiong, et al. 2019. «Ceftazidime-Avibactam Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Across Adult Indications and Patient Subgroups». *Clinical and Translational Science* 12 (2): 151-63. <https://doi.org/10.1111/cts.12585>.

Lim, F. H., D. E. Modha, E. Collins, D. Westmoreland, C. Ashton, y D. R. Jenkins. 2020. «An Outbreak of Two Strains of OXA-48 Producing *Klebsiella Pneumoniae* in a Teaching Hospital». *Infection Prevention in Practice* 2 (3): 100033. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2019.100033>.



NICE. 2017. «Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. NICE Guideline [NG51]». NICE. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/chapter/Recommendations#antibiotic-treatment-in-people-with-suspected-sepsis>.

NICE. 2022. «Ceftazidime with Avibactam for Treating Severe Drug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections». CorporatePage. NICE. NICE. 2022. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/ceftazidime-with-avibactam>.

OPS. 2022. «Sepsis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud». 2022. <https://www.paho.org/es/temas/sepsis>.

Paganini, H., T. Rodriguez Brieschke, P. Santos, S. Seú, y M. T. Rosanova. 2002. «Risk Factors for Nosocomial Candidaemia: A Case-Control Study in Children». *The Journal of Hospital Infection* 50 (4): 304-8. <https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1169>.

Paul, Mical, Elena Carrara, Pilar Retamar, Thomas Tangdén, Roni Bitterman, Robert A. Bonomo, Jan de Waele, et al. 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: The Official Publication of the*

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 28 (4): 521-47.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.

Pomerantz, Wendy, y Scott L. Weiss. 2022. «Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate». 2022. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/systemic-inflammatory-response-syndrome-sirs-and-sepsis-in-children-definitions-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=sespsis%20pediatrica&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1.

Quale John. 2022. «Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. UpToDate, acceso: 28/11/2022». 2022. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli?sectionName=TREATMENT&search=infeccion%20urinaria%20complicada&topicRef=16109&anchor=H8&source=see_link#H7.

Shields, Ryan K., M. Hong Nguyen, Liang Chen, Ellen G. Press, Brian A. Potoski, Rachel V. Marini, Yohei Doi, Barry N. Kreiswirth, y Cornelius J. Clancy. 2017. «Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Bacteremia». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61 (8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17>.

Sousa, Adrian, María Teresa Pérez-Rodríguez, Adriana Soto, Lorena Rodríguez, Antonio Pérez-Landeiro, Lucia Martínez-Lamas, Andrés Nodar, y Manuel Crespo. 2018. «Effectiveness of Ceftazidime/Avibactam as Salvage Therapy for Treatment of Infections Due to OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73 (11): 3170-75. <https://doi.org/10.1093/jac/dky295>.

Souza, Daniela Carla de, Huei Hsin Shieh, Eliane Roseli Barreira, Andrea Maria Cordeiro Ventura, Albert Bousso, Eduardo Juan Troster, y LAPSES Group. 2016. «Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America». *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 17 (8): 727-34. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000847>.

Spiliopoulou, Iris, Krystyna Kazmierczak, y Gregory G. Stone. 2020. «In Vitro Activity of Ceftazidime/Avibactam against Isolates of Carbapenem-Non-Susceptible Enterobacteriaceae Collected during the INFORM Global Surveillance Programme (2015-17)». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75 (2): 384-91. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz456>.

Sy, Sherwin K. B., Luning Zhuang, Serubbabel Sy, y Hartmut Derendorf. 2019. «Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ceftazidime-Avibactam Combination: A Model-Informed Strategy for Its Clinical Development». *Clinical Pharmacokinetics* 58 (5): 545-64. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0705-y>.

Tamma, Pranita D., Samuel L. Aitken, Robert A. Bonomo, Amy J. Mathers, David van Duin, y Cornelius J. Clancy. 2022. «Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas Aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *Aeruginosa*)». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, abril, ciac268. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac268>.



Tamma, Pranita D., Katherine E. Goodman, Anthony D. Harris, Tsigereda Tekle, Ava Roberts, Abimbola Taiwo, y Patricia J. Simner. 2017. «Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 64 (3): 257-64. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw741>.

Temkin, Elizabeth, Julian Torre-Cisneros, Bojana Beovic, Natividad Benito, Maddalena Giannella, Raúl Gilarranz, Cameron Jeremiah, et al. 2017. «Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61 (2): e01964-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01964-16>.

The Royal Children's Hospital Melbourne. 2020. «Clinical Practice Guidelines: Sepsis – assessment and management. Fecha de acceso: 30/11/2022.» 2020. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/SEPSIS_assessment_and_management/.

Tischendorf, Jessica, Rafael Almeida de Avila, y Nasia Safdar. 2016. «Risk of Infection Following Colonization with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Systematic Review». *American Journal of Infection Control* 44 (5): 539-43. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.005>.

Tumbarello, Mario, Enrico Maria Treccarichi, Alberto Corona, Francesco Giuseppe De Rosa, Matteo Bassetti, Cristina Mussini, Francesco Menichetti, et al. 2019. «Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. Pneumoniae*». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 68 (3): 355-64. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy492>.

Wang, Weili, Rongrong Wang, Yuntao Zhang, Lei Zeng, Haisen Kong, Xueli Bai, Wei Zhang, y Tingbo Liang. 2022. «Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy in Pediatric Liver Transplantation Patients with Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriales». *Infection and Drug Resistance* 15 (junio): 3323-32. <https://doi.org/10.2147/IDR.S369368>.

Weiss, Scott L., Mark J. Peters, Waleed Alhazzani, Michael S. D. Agus, Heidi R. Flori, David P. Inwald, Simon Nadel, et al. 2020. «Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children». *Pediatric Critical Care Medicine* 21 (2): e52. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>.

Zaoutis, Theoklis E., Priya A. Prasad, A. Russell Localio, Susan E. Coffin, Louis M. Bell, Thomas J. Walsh, y Robert Gross. 2010. «Risk Factors and Predictors for Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients: Implications for Prevention». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 51 (5): e38-45. <https://doi.org/10.1086/655698>.

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de ceftazidima-avibactam, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, de acuerdo a la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes pediátricos de 3 meses a más con sepsis causada por bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina
Grupo etario	A partir de los 3 meses hasta menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	14 días [†]
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[†]	Se deben cumplir con los siguientes 3 criterios: - Pacientes con diagnóstico de sepsis confirmado a través de la historia clínica, exámenes radiográficos, entre otros. - La sepsis es causada por bacterias Gram-negativas** productoras de carbapenemasas y resistente a colistina (presentar en el expediente los resultados de laboratorio confirmando a través de cultivos microbiológicos el agente patógeno y su perfil de susceptibilidad/resistencia). - Ausencia de contraindicación de uso de C-A según lo señalado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID [‡] .
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[†] con el Anexo N.º 07	- Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante* (respuesta clínica*) - Reporte laboratorial (cultivos microbiológicos de seguimiento, hemograma, otros) - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM [§]) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia*** del centro asistencial, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	- Progresión de la infección [¶] o toxicidad inaceptable. - Otros, según información de etiqueta del producto.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de infectología o medicina interna o gastroenterología pediátrica o medicina intensiva. [†] El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física. [‡]DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

[§]En la etiqueta aprobada por DIGEMID señala que para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos y pediátricos de 3 meses de edad y mayores con opciones terapéuticas limitadas, determinar según la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente. Asimismo, indica que la experiencia con el uso de C-A durante más de 14 días es muy limitada.

**Bacterias gram-negativas para las que está indicado el uso de ceftazidima-avibactam según la etiqueta aprobada por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*

[‡] Contraindicaciones: (a) hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección, (b) hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano cefalosporínico y (c) hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de β -lactámico (p.ej. penicilinas, monocarbapenémicos).

^{*}Respuesta clínica: remisión completa del cuadro clínico infeccioso. [§]RAM: Reacción adversa a medicamentos

***Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" (http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/farmacoytecn/RS_002-IETS1-2019.pdf)

[¶] La progresión de la infección se define como el empeoramiento clínico del paciente luego de 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 5 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Infant[Mesh] OR Infant*[tiab] OR Stillbirth[Mesh] OR Stillbirth*[tiab] OR Still Birth*[tiab] OR Neonat*[tiab] OR Newborn*[tiab] OR Pediatric*[tiab] OR Paediatric*[tiab] OR Child*[tiab] OR Babies[tiab] OR Adolescent[Mesh] OR Adolescen*[tiab] OR Teenage*[tiab] OR Teens[tiab] OR Youth*[tiab] OR Toddler*[tiab] OR Boys[tiab] OR Kids[tiab] OR Girls[tiab]) AND (Gram-Negative Aerobic Bacteria[Mesh] OR Gram-Negative Bacterial Infections[Mesh] OR Gram Negative*[tiab] OR Achromatium[tiab] OR Achromobacteriaceae[tiab] OR Achromatiaceae*[tiab] OR Carbapenems[Mesh] OR Carbapenem*[tiab]) AND (Avibactam, Ceftazidime Drug Combination[Supplementary Concept] OR Avibactam-Ceftazidime[tiab] OR Ceftazidime-Avibactam[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]))	63



Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 5 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	35105
	#2 Infant*:ti,ab,kw	67857
	#3 MeSH descriptor: [Stillbirth] explode all trees	151
	#4 Stillbirth*:ti,ab,kw	1252
	#5 (Still NEAR/1 Birth*):ti,ab,kw	115
	#6 Neonat*:ti,ab,kw	25676
	#7 Newborn*:ti,ab,kw	30966
	#8 Pediatric*:ti,ab,kw	34020
	#9 Paediatric*:ti,ab,kw	7910
	#10 Child*:ti,ab,kw	179462
	#11 Babies:ti,ab,kw	5548
	#12 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	110535
	#13 Adolescen*:ti,ab,kw	149262
	#14 Teenage*:ti,ab,kw	1536
	#15 Teens:ti,ab,kw	1168
	#16 Youth*:ti,ab,kw	8951
	#17 Toddler*:ti,ab,kw	2037
	#18 Boys:ti,ab,kw	7076
	#19 Kids:ti,ab,kw	1210
	#20 Girls:ti,ab,kw	7993
	#21 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	328298
	#22 MeSH descriptor: [Gram-Negative Aerobic Bacteria] explode all trees	1272



#23	MeSH descriptor: [Gram-Negative Bacterial Infections] explode all trees	7346
#24	(Gram NEAR/1 Negative*):ti,ab,kw	3234
#25	Achromatium:ti,ab,kw	0
#26	Achromobacteriaceae*.ti,ab,kw	0
#27	Achromatiaceae*.ti,ab,kw	0
#28	MeSH descriptor: [Carbapenems] explode all trees	757
#29	Carbapenem*:ti,ab,kw	656
#30	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	11454
#31	(Avibactam NEAR/1 Ceftazidime):ti,ab,kw	79
#32	Avycaz:ti,ab,kw	0
#33	#31 OR #32	79
#34	MeSH descriptor: [Ceftazidime] explode all trees	491
#35	Ceftazidim*.ti,ab,kw	1113
#36	Tazidime:ti,ab,kw	0
#37	Fortum:ti,ab,kw	7
#38	Fortaz:ti,ab,kw	1
#39	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	1113
#40	Avibactam:ti,ab,kw	94
#41	#39 AND #40	86
#42	#33 OR #41	86
#43	#21 AND #30 AND #42	12

Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 5 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Infant OR TI=Infant* OR AB=Infant* OR TS=Stillbirth OR TI=Stillbirth* OR AB= Stillbirth* OR TI=(Still NEAR/1 Birth*) OR AB=(Still NEAR/1 Birth*) OR TI=Neonat* OR AB=Neonat* OR TI=Newborn* OR AB=Newborn* OR TI=Paediatric* OR AB=Paediatric* OR TI=Paediatric* OR AB=Paediatric* OR TI=Child* OR AB=Child* OR TI=Babies OR AB=Babies OR TS=Adolescent OR TI=Adolescen* OR AB=Adolescen* OR TI=Teenage* OR AB=Teenage* OR TI=Teens OR AB=Teens OR TI=Youth* OR AB=Youth* OR TI=Toddler* OR AB=Toddler* OR TI=Boys OR AB=Boys OR TI=Kids OR AB=Kids OR TI=Girls OR AB=Girls) AND (TS=Gram-Negative Aerobic Bacteria OR TS=Gram-Negative Bacterial Infections OR TI=(Gram NEAR/1 Negative*) OR AB=(Gram NEAR/1 Negative*) OR TI=Achromatium OR AB= Achromatium OR TI=Achromobacteriaceae OR AB=Achromobacteriaceae OR TI=Achromatiaceae* OR AB=Achromatiaceae* OR TS=Carbapenems OR TI=Carbapenem* OR AB=Carbapenem*) AND (TS=Avibactam Ceftazidime Drug Combination OR TI=(Avibactam NEAR/3 Ceftazidime) OR AB=(Avibactam NEAR/3 Ceftazidime) OR TI=Avycaz OR AB=Avycaz OR (TS=Ceftazidime OR TI=Ceftazidim* OR AB=Ceftazidim* OR TI=Tazidime OR AB=Tazidime OR TI=Fortum OR AB=Fortum OR TI=Fortaz OR AB=Fortaz) AND (TS=Avibactam OR TI=Avibactam OR AB=Avibactam))	38

Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 5 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (MH Gram-Negative Aerobic Bacteria OR MH Gram-Negative Bacterial Infections OR ((Gram) AND (Negativ\$)) OR Achromatium OR Acromo OR Acomatio\$ OR Achromobacteriaceae OR Acromobacteria\$ OR Achromatiaceae\$ OR Acromatiacea\$ OR MH Carbapenems OR Carbapenem\$) AND (((Avibactam) AND (MH Ceftazidime OR Ceftazidim\$ OR Tazidime OR Fortum OR Fortaz)) OR Avycaz) [Words]	8

