



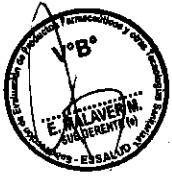
PERÚ

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 032-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA – AVIBACTAM PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON BACTERIEMIA DEBIDO A INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS



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

Junio, 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. Darwin del Castillo Fernández - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dr. Yazcirk Miguel Sandoval Guevara, médico intensivista, Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” – INCOR, EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultor en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftazidima – avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia debido a infección de herida operatoria por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-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 Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftazidima en combinación con avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia debido a infección de herida operatoria por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Así, el médico Dr. Yazcirk Miguel Sandoval Guevara, especialista en medicina intensiva del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo”, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico ceftazidima - avibactam no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Yazcirk Miguel Sandoval Guevara médico especialista en medicina intensiva del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo”, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con bacteriemia debido a infección de herida operatoria por enterobacterias* productoras de carbapenemasas por mecanismo KPC u OXA-48/OXA-48-like
Intervención	Ceftazidima/Avibactam 2 g/0.5 g cada 8 horas por vía endovenosa
Comparador	Continuar con el mejor esquema antibiótico disponible (combinación de carbapenémicos, colistina, otros antibióticos)
Desenlace	Mortalidad Recaída Respuesta clínica** Respuesta microbiológica*** Eventos adversos Calidad de vida

*Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens

**Remisión completa del cuadro clínico infeccioso (control de la fiebre, resolución de los signos de infección de sitio operatorio, etc.)

***Negativización de cultivo microbiológico

II. ASPECTOS GENERALES

La resistencia antimicrobiana es una amenaza a la salud global de creciente preocupación en el último siglo. Se estima que, en 2019, ocurrieron 4.95 millones de muertes asociadas a la resistencia antimicrobiana (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022) y se calcula que aumentará a 10 millones de muertes para el año 2050 (de Kraker et al., 2016; O'Neill, 2014). Dentro de los patógenos con resistencia antibiótica, destacan las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), que cuentan con un mecanismo de resistencia debido a la producción de KPC y OXA-48, enzimas con una alta afinidad por varios sustratos antimicrobianos como penicilinas, cefalosporinas, inhibidores clásicos de beta-lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), aztreonam y carbapenémicos (Ke et al., 2012). Esto conlleva a la escasez de alternativas terapéuticas contra estos patógenos y su rápida emergencia como cepas multidrogoresistentes (Ma et al., 2023).

Las infecciones por EPC usualmente son infecciones asociadas a tratamiento médico. Sin embargo, recientemente se ha observado transmisión comunitaria (Kelly et al., 2017), siendo su principal reservorio y fuente de diseminación el tracto gastrointestinal (Taggar et al., 2020). Además, los pacientes más susceptibles a infecciones por EPC son los adultos mayores, con múltiples comorbilidades, y aquellos con catéteres invasivos o con dispositivos de larga permanencia (van Duin & Doi, 2017; Voor In 't Holt et al., 2014). Dentro de las principales infecciones asociadas a tratamiento médico, se encuentran las infecciones de heridas operatorias (IHO).

Las IHO y las infecciones por patógenos multidrogoresistentes, como las EPC, se encuentran relacionadas. Las bacterias aisladas de heridas postoperatorias suelen ser resistentes a múltiples antibióticos y conllevan a una estancia hospitalaria prolongada, comorbilidades luego del alta, un elevado costo de tratamiento, y muerte por complicaciones infecciosas graves, como la bacteriemia (Badia et al., 2017; Ketema et al., 2020). La bacteriemia es la diseminación de una infección con punto de origen conocido por la circulación sanguínea, y, en particular, la bacteriemia asociada a EPC se asocia al doble de probabilidad de mortalidad comparada con otros patógenos sensibles a carbapenémicos (Kohler et al., 2017).

Las infecciones por EPC cuentan con escasas alternativas antibióticas para su manejo clínico. Gran parte de estos esquemas se basan en la combinación de antibióticos. Una de estas alternativas combinadas es ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI). CAZ-AVI es un agente antimicrobiano combinado que consta de una cefalosporina de tercera generación, ceftazidima, y un inhibidor de beta-lactamasas, avibactam (Coleman, 2011). En el contexto de EPC, avibactam es un inhibidor de beta-lactamasas con actividad ante carbapenemasas del grupo A, B, C y algunas del grupo D según la clasificación de



Ambler¹. Esta inhibición restaura la actividad de ceftazidima contra las EPC (Castanheira et al., 2015).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla del inglés Food and Drug Administration) aprobó el uso de CAZ-AVI con las siguientes indicaciones: (i) infecciones intraabdominales complicadas, usado en conjunto con metronidazol, en pacientes adultos y pediátricos de al menos tres meses de edad; (ii) infecciones de vías urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis, en pacientes adultos y pediátricos de al menos tres meses de edad; (iii) neumonía intrahospitalaria bacteriana y neumonía asociada a ventilador en pacientes mayores de 18 años. Finalmente, la FDA aclara que, con el objetivo de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos y mantener la eficacia de ceftazidima/avibactam, así como la de otros antibióticos, solo debe ser usada para tratar infecciones en las que se sospeche fuertemente o se haya demostrado infección por bacterias susceptibles al medicamento. La dosis aprobada y vía de administración de CAZ-AVI es 2.5 g cada 8 horas por vía intravenosa (National Library of Medicine, 2020).

En el Perú, ceftazidima/avibactam cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo las denominaciones de Zavicefta 2 g/0.5 g descritos en la Tabla 2. Zavicefta se encuentra indicado según DIGEMID en pacientes mayores de 3 meses de edad para el tratamiento de infección intraabdominal complicada, infección complicada del tracto urinario (incluye pielonefritis), neumonía adquirida en el hospital, (incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica) e infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos con opciones terapéuticas limitadas (Pfizer, 2021).

Tabla 2. Registro sanitario de ceftazidima/avibactam en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo Unitario
Zavicefta 2 g + 0,5 g	EE07514	PFIZER S.A.	Caja de cartón conteniendo 10 viales de vidrio tipo I incoloro de 20 ml	S/ 470.00

Fuente: Consulta del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos DIGEMID realizada el 21 de mayo de 2023.
 Disponible en <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>

Ceftazidima/avibactam no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) y en EsSalud, ha sido aprobado para su uso por fuera del Petitorio Farmacológico con los dictámenes preliminares N° 011-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021) y N° 046-DETS-IETSI-2022 (IETSI-EsSalud 2021) para

¹ La clasificación de Ambler agrupa a las β-lactamasas en cuatro clases A, B, C y D según los elementos estructurales primarios que constituyen las moléculas de la proteína. Las β-lactamasas de las clases A, C y D utilizan una molécula de serina como centro activo de la enzima, mientras que las β-lactamasas de la clase B utilizan el metal zinc

neumonía intrahospitalaria asociada a uso de ventilación mecánica e infecciones de tracto urinario complicadas, respectivamente.

En EsSalud, las infecciones por EPC suelen surgir luego de infecciones oportunistas tras procedimientos invasivos, ya sean colocación de catéteres urinarios, colocación de tubos endotraqueales para ventilación mecánica o cirugías de alta complejidad (como cirugías cardiovasculares), complicando el estado clínico del paciente. Sin embargo, la institución no cuenta con muchas alternativas terapéuticas ante estas infecciones. Además, algunas de estas escasas opciones, como colistina, suelen ser inefectivas debido a mecanismos de resistencia concurrentes a la resistencia a carbapenémicos. Es por ello que, los solicitantes sugieren que CAZ-AVI puede ser de beneficio para este grupo de pacientes.



Por lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de ceftazidima en combinación con avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia debido a infección de herida operatoria por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

III. METODOLOGÍA



La búsqueda bibliográfica exhaustiva se llevó a cabo con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de CAZ-AVI para el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia debido a infección de herida operatoria por enterobacterias productoras de carbapenemasas por mecanismo KPC u OXA-48/OXA-48-like. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), eGuidelines, Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, Best Practice Guidelines (BPG) de la Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), Hauté Autorité de Santé (HAS), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),



Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en el repositorio institucional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

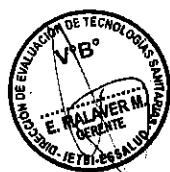
La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III. Al no encontrar ECA de fase III, se optó por incluir ECA de fase II y estudios observacionales comparativos.



Se elaboraron estrategias de búsqueda sensibles en bases de datos bibliográficas y sitios web para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO.



Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados con la intervención y población de interés. Se emplearon términos MeSH², así como términos de lenguaje libre, junto con operadores booleanos para cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda en *PubMed*, *The Cochrane Library*, *Web of Science* y *LILACS*, junto con los resultados obtenidos, se presentan en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario.

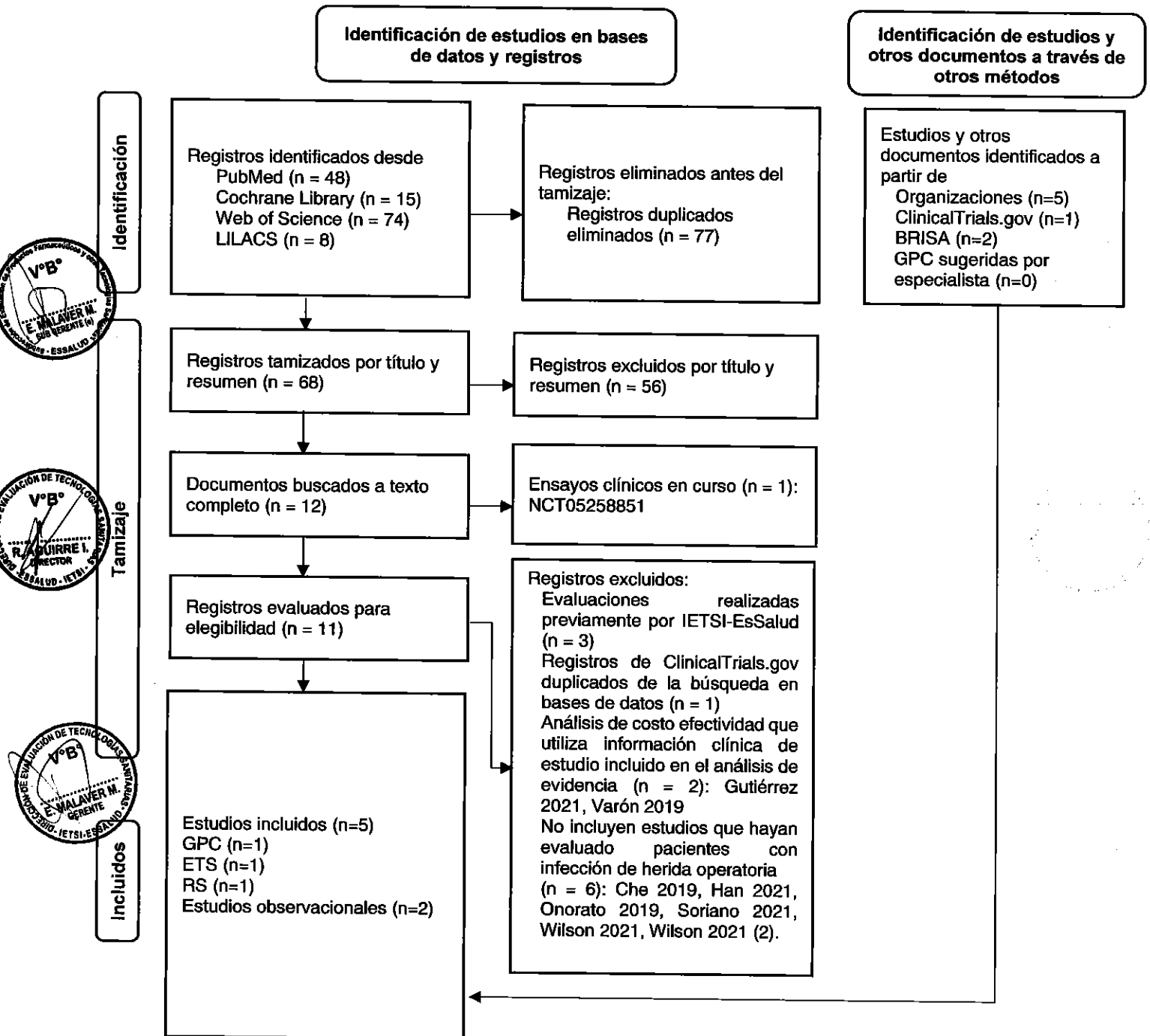


Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), para una revisión manual por título y resumen. La selección de los estudios se realizó en una primera fase por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente (búsqueda par); evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase por un único evaluador. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se muestra en la Figura 1. Flujograma de selección bibliográfica encontrada, en la sección de resultados.

² Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS


Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada




GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; 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; 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 se encontraron 145 registros, de los cuales se eliminaron 77 registros duplicados, por lo que se procedió a revisar 68 registros por título y resumen. Luego de dicha revisión se seleccionaron 12 registros para lectura a texto completo. Finalmente, se incluyeron 05 documentos en el análisis de evidencia, los que fueron: una GPC (Paul et al., 2022), una ETS (National Institute for Health and Care Excellence, 2022), una RS con metaanálisis (MA) (Chen et al., 2022), dos estudios observacionales (Gu et al., 2021; van Duin et al., 2018) y un ECA en proceso de ejecución (NCT05258851) (Alduhailib, 2022).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA




La Guía de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y enfermedades infecciosas brinda recomendaciones para el tratamiento de pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), independientemente del sitio de infección (Paul et al., 2022). Si bien, la población a la que van dirigidas las recomendaciones de la presente GPC es más amplia, incluiría también a las infecciones de infección de sitio operatorio (ISO) producidas por bacterias productoras de carbapenemasas, que representan el objetivo de la presente ETS.



La GPC realiza la siguiente recomendación: dentro de las opciones se incluye a CAZ-AVI como opción de tratamiento para pacientes con infecciones graves debido a ERC, si están activos *in vitro* (recomendación de uso condicional³, evidencia de baja calidad⁴).

La evidencia de sustento para dicha recomendación se basa en cinco estudios observacionales. Uno de ellos fue incluido en la presente ETS (van Duin et al., 2018). Sobre la actividad *in vitro* de CAZ-AVI, la guía señala que la tecnología sería activa *in vitro* frente a carbapenemasas de clase A (KPC) y clase D (OXA-48), según la clasificación de Ambler, pero no actuaría frente a las bacterias productoras de metalobetalactamasas.



Se evaluó críticamente la calidad metodológica de la GPC según los dominios 3 y 6 de AGREE-II⁵. Respecto al dominio 3 el presente documento describe adecuadamente métodos sistemáticos tanto para la búsqueda de información como para la elaboración de las recomendaciones, los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad, la fuerza y limitaciones del cuerpo de la evidencia se encuentran claramente descritos, así como también los métodos utilizados para formular las recomendaciones.

³ Según el sistema GRADE, el riesgo y el beneficio están bien equilibrados. Los pacientes en diferentes situaciones clínicas tomarían diferentes decisiones, o los beneficios estarían disponibles, pero no son seguros.

⁴ Según el sistema GRADE, es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.

⁵ El Instrumento de Evaluación de Guías para la Investigación y Evaluación (AGREE II, por el acrónimo en inglés Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument) fue desarrollado para abordar el problema de la variabilidad en la calidad de las pautas de práctica.

Finalmente, existe una relación entre las recomendaciones que realiza la GPC y la evidencia que las sustentan. Sin embargo, no se describe que la guía haya sido revisada por expertos externos antes de su publicación, lo cual reduce su calidad dada la falta de verificación de la información, evaluación de la viabilidad y aplicabilidad de la guía por parte de un grupo externo. Por otro lado, se menciona que 7 de los 22 autores involucrados presentaron un conflicto de interés con la empresa comercializadora de CAZ-AVI (Pfizer) y la guía no reporta si aquellos que tuvieron conflictos de interés estuvieron involucrados en pasos en los cuales el juicio de los miembros del comité evaluador pueda encontrarse afectado por dichos conflictos.

La ETS elaborada por NICE evalúa el uso de CAZ-AVI en pacientes con infecciones severas causadas por bacterias gram negativas resistentes a medicamentos (National Institute for Health and Care Excellence, 2022). Entre estas bacterias se incluyeron a las EPC del tipo OXA-48, que forma parte del objetivo de este dictamen.

Luego de realizar la evaluación de la evidencia, NICE recomienda el uso de CAZ-AVI como una opción para tratar infecciones severas causadas por bacterias gram negativas resistentes a medicamentos. NICE menciona que esto debe realizarse siguiendo el consejo de especialistas en microbiología o enfermedades infecciosas y solo cuando no haya otras alternativas de tratamiento. La decisión de usar CAZ-AVI debe ser guiada por los resultados de pruebas de susceptibilidad microbiológica y mecanismos de resistencia que confirmen que la infección es susceptible a CAZ-AVI. Si estos resultados no están disponibles, CAZ-AVI puede ser ofrecida como alternativa terapéutica solo si: i) se necesita tratamiento antibiótico urgente, y ii) se espera que sea una infección susceptible a CAZ-AVI y no a otras opciones antibióticas.

Respecto a la evidencia clínica de eficacia de CAZ-AVI, NICE señaló que la evidencia es limitada para generalizar los resultados a infecciones resistentes a múltiples fármacos causadas por enterobacterias productoras de OXA-48. Para tomar esta decisión, NICE evaluó la evidencia presentada por la empresa comercializadora de CAZ-AVI además de la revisión realizada por la Unidad de Investigación de Políticas en Métodos Económicos de Evaluación en Intervenciones de Salud y Atención Social (EEPRU⁶, por sus siglas en inglés). Esta revisión incluyó cuatro ECA de no inferioridad de CAZ-AVI comparado con meropenem, doripenem y la mejor terapia disponible en pacientes con infecciones susceptibles a antibióticos de la familia de los carbapenémicos. NICE indicó que estos estudios evaluaban infecciones susceptibles a carbapenémicos, mientras que la evaluación de NICE se enfocó en el uso de CAZ-AVI en infecciones resistentes a múltiples antibióticos (que incluyó a los carbapenémicos). Adicionalmente, la revisión del EEPRU identificó seis estudios observacionales en personas con infecciones por

⁶ EEPRU es un programa colaborativo de investigación entre las universidades de York y Sheffield, establecida en 2019. Su objetivo es proporcionar evidencia para ayudar al Departamento de Salud y Atención Social, los organismos independientes, el NHS y la atención social a hacer el mejor uso de los escasos recursos para maximizar los beneficios (<https://eepru.sites.sheffield.ac.uk/>).

bacterias productoras de OXA-48 y susceptibles a carbapenémicos, sin embargo, cinco de estos estudios no tuvieron comparador. Además, estos estudios observacionales tuvieron tamaños de muestra pequeños debido a la baja prevalencia de infecciones debido a bacterias productoras de OXA-48 e incluyeron personas con diferentes características. Estas probablemente pudieron haber afectado su pronóstico respondiendo favorablemente al tratamiento. De esta forma, NICE consideró que estos estudios no brindaron información relevante para evaluar CAZ-AVI en infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas (en particular, las productoras de OXA-48).

Debido a la escasez de información proveniente de ECA o de estudios observacionales, específicamente para bacterias productoras de OXA-48, NICE consideró que utilizar información proveniente de estudios *in vitro* como un desenlace clínico subrogado era razonable, aunque indicó que los resultados serían inciertos. Si bien NICE consideró los resultados de estudios *in vitro*, también señaló que estos no reflejan los factores clínicos del paciente que afectan la respuesta a un tratamiento. No obstante, NICE mencionó que, ante la ausencia de estudios con un mejor nivel de evidencia, los expertos clínicos consideraron que el uso de la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* como predictor de los resultados clínicos era razonable.

Adicionalmente, realizaron un análisis económico en el que concluyen que el total de beneficios asignados a CAZ-AVI para cada año del período de contrato comercial debe ser como mínimo de 530 años de vida ajustados por calidad (QALY) con un beneficio neto incremental para la salud de 8880 QALYs durante un horizonte de tiempo modelado de 20 años. Se aclara que el Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra tiene un acuerdo comercial con la empresa farmacéutica encargada de la producción de CAZ-AVI, en el cual la compañía recibirá pagos trimestrales que no se encuentran asociados al volumen adquirido de CAZ-AVI. El valor de los pagos se basó en la estimación del comité y NICE sobre los beneficios de CAZ-AVI, medidos en QALY. El acuerdo durará 3 años, con opción de extenderse hasta 10 años.

Finalmente, es necesario comentar que NICE consideró para su decisión el contexto clínico de la población evaluada en su ETS. Asimismo, señaló que las infecciones por bacterias gram negativas multirresistentes reflejan una necesidad insatisfecha, además de representar una carga significativa para los pacientes y sus familias, aumentando la mortalidad de los pacientes.

La RS con MA de Chen et al. evaluó la eficacia y seguridad de CAZ-AVI en monoterapia para el tratamiento de bacteriemia por ERC (Chen et al., 2022). Los desenlaces considerados en el estudio fueron mortalidad a los 30 días, donde también se incluye mortalidad a los 28 días de tratamiento; tasa de cura clínica, la cual fue definida en términos de resolución de todos los síntomas y signos de infección; tasa de recaída y nefrotoxicidad. Se definió recaída como la instauración de una segunda infección luego



de que el paciente se recuperó de la infección inicial por ERC Finalmente, se definió nefrotoxicidad como ocurrencia de falla renal durante el tratamiento con CAZ-AVI.

La RS incluyó 11 estudios observacionales. De ellos, tres fueron prospectivos y ocho retrospectivos. Los 11 estudios incluidos involucraron a un total de 1205 participantes. Los sitios de bacteriemia variaron entre los estudios incluidos, los cuales involucraron infecciones asociadas a catéter, infecciones intraabdominales, infecciones de tracto respiratorio, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones urinarias, infecciones de heridas o úlceras e infecciones de injertos. Los comparadores utilizados incluyeron colistina en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, además de CAZ-AVI en combinación con otros antibióticos.



Para el desenlace de mortalidad a los 30 días se incluyeron a los 11 estudios (1205 participantes) en el MA. Los participantes que recibieron CAZ-AVI tuvieron una disminución en el riesgo de mortalidad con un riesgo relativo (RR) de 0.55 (IC 95 %: 0.45 a 0.68, $I^2 = 0$ %) en comparación con aquellos que formaron parte del grupo control. Además, los pacientes que recibieron CAZ-AVI tuvieron una disminución del riesgo de mortalidad comparado con aquellos que recibieron colistina (RR = 0.48; IC 95 %: 0.33 a 0.69, $I^2 = 36$ %). Adicionalmente, en el análisis por subgrupos de patógenos productores de carbapenemasas, se observó una reducción en el riesgo de mortalidad en participantes infectados por ERC productoras de KPC con un RR = 0.59 (IC 95 %: 0.46 a 0.75, $I^2 = 0$ %, n = 550) y metalobetalactamasas (MBL) con un RR = 0.44 (IC 95 %: 0.23 a 0.83, n = 102). No se reportó el I^2 en el subanálisis de MBL debido a que solamente se analizó información de un estudio.



En cuanto al desenlace de cura clínica, se realizó un MA de 6 estudios, que incluyeron un total de 567 participantes. De esta forma se reportó que los pacientes que recibieron CAZ-AVI tuvieron una mayor tasa de cura clínica (RR = 1.85; IC 95 %: 1.57 a 2.18, $I^2 = 0$ %) en comparación del grupo control.



Para el desenlace de tasa de recaídas, 4 estudios fueron considerados en el MA incluyendo 455 participantes. No hubo diferencia estadísticamente significativa para este desenlace en quienes recibieron CAZ-AVI y el grupo control (RR = 0.69; IC 95 %: 0.29 a 1.66, $I^2 = 54$ %). En el análisis de sensibilidad se retiró un estudio debido a que fue el origen de la heterogeneidad del estimado global, no obstante, no cambió la dirección del resultado (RR = 1.06; IC 95 %: 0.57 a 1.97; $I^2 = 0$ %).

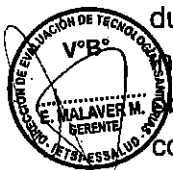
Para el desenlace de nefrotoxicidad, se meta analizaron 5 estudios, incluyendo un total de 80 pacientes. De esta forma, los autores evidenciaron una menor incidencia de nefrotoxicidad en el grupo que recibió CAZ-AVI comparado con el grupo control (RR = 0.41; IC 95 %: 0.20 a 0.84, $I^2 = 2$ %).

Al realizar el análisis crítico se identificaron ciertas limitaciones para la presente RS. Estas se encuentran relacionadas a la inclusión de únicamente estudios observacionales, el no reporte de la lista de estudios excluidos, y el reporte incompleto de información de los estudios incluidos en el análisis.

La inclusión de estudios observacionales en el análisis no permite evaluar el efecto causal de la asociación debido a la presencia de sesgo de confusión en los estudios incluidos. Además, no se evaluó el impacto de riesgo de sesgo al no realizarse algún análisis de sensibilidad respecto a los estimados agregados. Por otra parte, menos del 1 % de pacientes pertenecen a la población específica del objetivo de la presente ETS, origen de infección de herida operatoria, mientras que el resto de los participantes tuvo otros orígenes de infección. Sin embargo, sería plausible utilizar los resultados de esta RS para los objetivos del presente documento. Adicionalmente, no se reportó si los estudios incluidos en la RS presentaron algún tipo de conflicto de interés reportando sus fuentes de financiamiento. Finalmente, si bien los autores realizaron un análisis de sensibilidad para el desenlace tasa de recaída con el fin de evaluar el impacto en la heterogeneidad, no realizaron una evaluación del impacto de la baja calidad de los estudios incluidos en los estimados de los desenlaces de interés. Por los comentarios anteriormente descritos, utilizando la herramienta de AMSTAR-2, se califica a la RS como de baja calidad, al cumplir con una debilidad crítica y dos debilidades no críticas.



El estudio observacional de Gu et al. evaluó la eficacia de CAZ-AVI comparado con otros antibióticos activos en los desenlaces de pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (Gu et al., 2021). Se definieron otros antibióticos activos como un régimen antibiótico que incluya al menos una droga activa in vitro (por ejemplo, combinaciones de dos carbapenémicos, colistina en combinación con fosfomicina, aminoglucósidos o tigeciclina, fluoroquinolonas, entre otras combinaciones). Incluyeron pacientes mayores de 18 años que hayan recibido CAZ-AVI durante más de 72 horas. Cabe resaltar que solamente incluyeron el primer episodio infeccioso de cada participante. Todos los pacientes fueron seguidos por 30 días para obtener muestras de hemocultivo al terminar el periodo. Cuantificaron la carga de comorbilidades con el puntaje de comorbilidad de Charlson. La severidad de la enfermedad al instaurarse la infección fue cuantificada con el puntaje secuencial para evaluación de falla orgánica (SOFA⁷). Consideraron como inicio de la infección el día que el cultivo positivo fue tomado.



Los desenlaces primarios fueron mortalidad a los 30 días. Otros desenlaces secundarios fueron falla clínica a los 14 días o falla microbiológica a los 14 días. Se definió mortalidad a los 30 días como muerte dentro de los 30 días desde que los cultivos fueron tomados.

⁷ El puntaje de evaluación secuencial de falla orgánica (puntaje SOFA, por sus siglas en inglés), se utiliza para monitorear el estado de una persona durante su estadía en una unidad de cuidados intensivos para determinar el grado de funcionamiento o tasa de falla de los órganos de una persona. El rango de puntajes va desde 0 hasta 24, siendo este el peor escenario.

Se definió falla clínica y falla microbiológica a los 14 días como el episodio que ocurriese 14 días luego de la toma de los cultivos. Para efectos del estudio, la falla clínica ocurrió cuando alguno de los siguientes criterios estuvo presente: i) muerte, ii) persistencia de signos o síntomas de infección, iii) recurrencia. Finalmente, se definió falla microbiológica como positividad de los cultivos.

Respecto a los regímenes antibióticos, incluyeron pacientes tratados con CAZ-AVI ya sean en combinación o en monoterapia. Al menos un antibiótico activo debió ser incluido en el régimen empírico para ser considerado como tal. La terapia combinada fue definida como la adición por más de 72 horas de otros antimicrobianos con actividad in vitro frente al aislado clínico. La dosis estándar de CAZ-AVI fue 2.5 g intravenoso cada 8 horas con ajuste por compromiso renal de acuerdo con el fabricante. Con respecto al análisis estadístico utilizaron puntajes de propensión para poder estimar el efecto causal del tratamiento bajo la selección de supuestos observables.

Registraron 90 pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. De ellos, 42 fueron tratados con CAZ-AVI y 48 por otros antibióticos activos. Los antibióticos activos ante la mayoría de las cepas aisladas fueron colistina, tigeciclina, fosfomicina y CAZ-AVI. De 42 participantes en los que se utilizó CAZ-AVI, en 26 se utilizó una combinación de dos o más antibióticos activos, en 16 se utilizó CAZ-AVI como monoterapia, en 13 como terapia de rescate y 29 como terapia inicial. Las fuentes de aislamiento de agente patógeno entre los pacientes que utilizaron CAZ-AVI más frecuentes fueron cultivo de esputo (33/42, 78.6 %), seguido de hemocultivo (17/42, 40.5 %), urocultivo (4/42, 9.5 %), cultivo de líquido cefalorraquídeo (1/42, 2.4 %), cultivo de secreción de herida (1/42, 2.4%) y cultivo de líquido peritoneal (1/42, 2.4%). Previo al emparejamiento por puntajes de propensión, no hubo diferencias en ambos grupos de tratamiento, excepto por el tiempo para cultivo positivo desde el tiempo de inicio de enfermedad ($p < 0.001$) y tiempo de iniciación de medicamento dentro de las 48 horas de inicio de infección ($p < 0.001$). De igual forma, la tasa de mortalidad dentro de 30 días fue significativamente menor en el grupo de CAZ-AVI comparado con otros antibióticos activos. Se observó una mayor tasa de falla clínica a los 14 días en el grupo de tratamiento con otros antibióticos activos (24/48, 50 %) comparado con el grupo de tratamiento con CAZ-AVI (14/42, 33.3 %). Finalmente, se observó una ligera mayor tasa de falla microbiológica a los 14 días de tratamiento en el grupo de tratamiento con otros antibióticos activos (15/48, 31.3 %) comparado con el grupo de tratamiento con CAZ-AVI (11/42, 26.2 %).

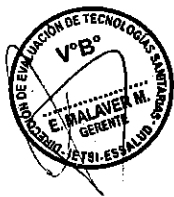
Previo al emparejamiento por puntajes de propensión, se observó que la supervivencia en el grupo de tratamiento con CAZ-AVI fue mayor que en el grupo de tratamiento con otros antibióticos activos (logrank = 0.004). No se reportaron HR para el presente desenlace.

Por otra parte, se observó una menor probabilidad de mortalidad a los 30 días de tratamiento en el grupo de tratamiento con CAZ-AVI comparado con el grupo de tratamiento con otros antibióticos activos (OR = 0.23; IC 95 %: 0.10 a 0.51). Además, reportaron una menor probabilidad de falla clínica a los 14 días de tratamiento en el grupo de tratamiento con CAZ-AVI comparado con el grupo de tratamiento con otros antibióticos activos (OR = 0.37; IC 95 %: 0.14 a 0.95). Asimismo, observaron una menor probabilidad de falla microbiológica a los 14 días de tratamiento en el grupo de tratamiento con CAZ-AVI comparado con el grupo de tratamiento con otros antibióticos activos (OR = 0.17; IC 95 %: 0.08 a 0.93).

Tras el análisis luego de realizar el emparejamiento por puntajes de propensión se evidenció que la mortalidad a los 30 días de tratamiento fue menor en el grupo de tratamiento con CAZ-AVI que en el grupo de tratamiento con otros antibióticos activos. (44.4% vs 18.5%, $p=0.040$).



Al realizar el análisis crítico se identificaron las siguientes limitaciones: el pequeño tamaño de muestra, el cegamiento de los evaluadores a la evaluación del desenlace, y la información acerca de la tasa de respuesta. Este estudio no muestra ningún cálculo de muestra realizado ni un cálculo de poder obtenido con los datos utilizados, lo cual impacta en la capacidad para generalizar sus resultados. Sin embargo, utiliza ponderación por puntajes de propensión para obtener los estimados presentados. La ponderación por puntajes de propensión tienen como objetivo emular un ensayo clínico homogeneizando las características de la población estudiada para que pueda asemejarse a las que se pueden encontrar en un ECA (Hernán et al., 2022). Si bien, al diseñar estudios observacionales se suele realizar un cálculo del tamaño de muestra o de poder estadístico para poder generalizar los resultados a una población objetivo, el objetivo de la inferencia causal es cuantificar un efecto de la manera menos sesgada y precisa posible, independientemente de la capacidad del estudio de poder generalizar estos resultados a una población mayor (Hernán, 2022). Por otro lado, no se tiene información en el manuscrito acerca del cegamiento respecto a la variable independiente de los evaluadores al momento de registrar la información de la base de datos. Adicionalmente, no se cuenta con una tasa de información perdida en la base de datos reportada por los autores. Estos hechos nos llevan a calificar el presente estudio como de calidad media (6 estrellas) utilizando la herramienta Newcastle-Ottawa adaptada por IETSI para estudios transversales.



Con el objetivo de evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento con CAZ-AVI para estimar diferencias a nivel individual comparadas con colistina, Van Duin et al. analizaron datos del estudio CRACKLE (por sus siglas del inglés *Consortium on Resistance Against Carbapenems in Klebsiella and Other Enterobacteriaceae*) (van Duin et al., 2018). El estudio CRACKLE es un estudio prospectivo observacional que involucró 18 hospitales que forman parte de 8 sistemas de salud localizados en la región de los Grandes Lagos de los Estados Unidos. Se incluyeron a todos los participantes

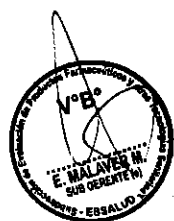
que tuvieron un cultivo positivo a ERC de pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Adicionalmente, se incluyeron a todos los participantes que iniciaron tratamiento con CAZ-AVI o colistina por una infección documentada por ERC. Se excluyeron a los pacientes que no cumplieron con los criterios de cultivo positivo para infección por ERC. Se calculó el índice de bacteriemia de Pitt⁸ basado en el día en el que se reportó el cultivo positivo índice. Se consideraron pacientes críticamente enfermos a aquellos con un índice de Pitt ≥ 4 y se estimó el índice de comorbilidad de Charlson al momento del ingreso. Además, los autores consideraron a la falla renal como un nivel de creatinina sérica ≥ 2 mg/dL y/o el uso de terapia de reemplazo renal. Se realizó un análisis de intención a tratar para comparar estrategias en la iniciación de CAZ-AVI comparado con colistina para el tratamiento inicial de infección por ERC, en presencia de cuidados clínicos de rutina adicionales y de ajustes posteriores a la terapia. Los objetivos del análisis fueron eficacia, seguridad y costo-beneficio. El análisis se enfocó en desenlaces ordinales construidos según beneficios y daños experimentados durante el periodo de tratamiento del paciente y que tuvieron un impacto importante en ellos. Los desenlaces de eficacia que se evaluaron incluyeron la mortalidad hospitalaria a los 30 días de tratamiento, la supervivencia hospitalaria o el destino de alta que no fuera el hogar ni el alta al hogar. En cuanto a los desenlaces de seguridad, se consideraron la mortalidad a los 30 días de tratamiento y la incidencia de falla renal. Para realizar el ajuste por variables confusoras, se utilizó la ponderación por probabilidad inversa de tratamiento (PPIT).

Los investigadores incluyeron 137 pacientes que cumplieron los criterios de selección para infección por ERC e iniciaron tratamiento con CAZ-AVI o colistina. 38 (28 %) pacientes recibieron CAZ-AVI y 99 (72 %) recibieron colistina. Casi la mitad de los pacientes fueron diagnosticados de bacteriemia ($n = 63$, 46 %). Otras infecciones frecuentes fueron infecciones de tracto respiratorio ($n = 30$, 22%), infecciones de tracto urinario ($n = 19$, 14 %), e infecciones de heridas ($n = 14$, 10 %).

Los análisis de eficacia se realizaron con la submuestra para dicho análisis ($n = 137$). Luego de ajustar por la PPIT, se estimó que la mortalidad a los 30 días de tratamiento en el grupo de tratamiento con CAZ-AVI comparado con el grupo de tratamiento con colistina fue de 9 % y de 32 % respectivamente, resultando en una diferencia del 23 % (IC 95 %: 9 % al 35 %). Adicionalmente, no hubo diferencias en la probabilidad de supervivencia hospitalaria o el destino de alta que no fuera el hogar, evaluado como desenlace compuesto, entre ambos grupos de tratamiento (72 % en el grupo de tratamiento con CAZ-AVI y 61 % en el grupo de colistina; diferencia: 11 %; IC 95 %: - 1 % a 20 %). Por otro lado, la probabilidad de ser dados de alta a su hogar fue mayor en el grupo de tratamiento con CAZ-AVI comparada con los que recibieron tratamiento con colistina con un 18 % y 7 %, respectivamente.

⁸El puntaje de bacteriemia de Pitt (PBS) se utiliza ampliamente en la investigación de enfermedades infecciosas como un índice de gravedad en pacientes con bacteriemia. Varía de 0 a 14 puntos, y se utiliza comúnmente un puntaje ≥ 4 como indicador de enfermedad crítica y mayor riesgo de muerte.

Los desenlaces de seguridad se analizaron con la submuestra para análisis de seguridad y costo-beneficio ($n = 72$), de los cuales se excluyeron a los pacientes que tuvieron falla renal antes de iniciar el tratamiento. Los estimados para mortalidad a los 30 días de tratamiento, el desenlace compuesto de supervivencia con incidencia de falla renal, y el desenlace compuesto de supervivencia sin incidencia de falla renal fueron de 9 %, 5 % y 86 % para el grupo de tratamiento con CAZ-AVI comparado con 25 %, 13 % y 62 % para el grupo de tratamiento con colistina, respectivamente. Por otro lado, en el análisis de mortalidad a los 30 días de tratamiento con la submuestra para el análisis de seguridad, se encontró una diferencia de 16 % (IC 95 %: -2 % a 32 %). Finalmente, se encontró una diferencia del 24 % en el desenlace compuesto de supervivencia con incidencia falla renal (IC 95 %: 4 a 43 %).



Las limitaciones del presente estudio se dirigen al tamaño muestral, así como al balance de las características muestrales, la falta de control en las variables confusoras y la selección de los participantes. Al igual que el estudio de Gu et al., este estudio utiliza un método de inferencia causal, en este caso el PPIT, para balancear las características de la población incluida y poder emular un ECA. Si bien es un estudio observacional con un tamaño de muestra pequeño, para los objetivos de la presente ETS y de los autores del estudio discutido se podría considerar como un elemento que no impacta gravemente en la calidad de la evidencia. Por otro lado, los autores no hacen referencia a la manera en la cual se realizó la recolección de información para el estudio, ni si esta fue recolectada por un segundo investigador. A esto se le suma las características del diseño del estudio (retrospectivo), lo cual implica que los investigadores tendrán información de los desenlaces y de la exposición a la vez, afectando potencialmente a la selección de los participantes. Todo esto puede introducir sesgos de información y selección al estudio, respectivamente. Asimismo, presenta limitaciones respecto al balance en las características de los participantes. Aunque se balanceó por ciertas características como edad, sexo, puntaje APACHE II⁹, shock y la puntuación de Pitt, no se evaluaron otras variables para ser incluidas dentro de los procedimientos de balanceo. Estas podrían ser comorbilidades específicas que pueden estar asociadas a la decisión de utilizar un antibiótico en específico y los desenlaces evaluados, como diabetes mellitus, inmunodeficiencias, trasplante de órganos, etc. Estas variables pueden haber impactado en la estimación del verdadero efecto evaluado en el estudio. Sin embargo, se considera que el presente estudio es útil para evaluar el perfil de eficacia y seguridad de CAZ-AVI, por lo que se consideró de calidad media (6 estrellas) utilizando la herramienta de Newcastle-Ottawa para estudios de cohorte.



Finalmente, se encontró el registro de un ECA en curso. Este corresponde a un estudio cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de los regímenes basados en CAZ-AVI

⁹ APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, por sus siglas en inglés) es un sistema de clasificación de gravedad de pacientes críticos principalmente usado en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Se aplica dentro de las 24 horas posteriores al ingreso de un paciente a una UCI con una puntuación de 0 a 71. Las puntuaciones más altas corresponden a enfermedades más graves y un mayor riesgo de muerte.

en pacientes críticamente enfermos con infecciones por ERC, en comparación con los regímenes basados en colistina. El estudio comenzó el 1 de junio de 2019 y se registra como fecha esperada de culminación 30 de agosto de 2023. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento. No se reportan resultados en la página web del registro en ClinicalTrials.gov o publicaciones referentes al estudio.

De este modo, la evidencia revisada nos permite concluir que CAZ-AVI puede ser una opción eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con infecciones por EPC. Sin embargo, esta afirmación deja cierta incertidumbre debido a que los estimados muestran imprecisión en sus estimadores, la evidencia es principalmente indirecta, dado que la mayoría de los pacientes incluidos no forman parte de la población específica de la PICO de la presente ETS; y el potencial riesgo de sesgo debido a que la evidencia proviene principalmente de estudios observacionales. No obstante, es necesario resaltar la presencia de un contexto de vacío terapéutico para los pacientes que conforman la población de la presente ETS, quienes reciben regímenes de tratamiento antibiótico a pesar de que la bacteriemia debido a enterobacterias productoras de carbapenemasas cuenta con un perfil de resistencia a ellos. Por otra parte, se observaron recomendaciones de GPC y de ETS (NICE) a favor de la tecnología sanitaria siempre y cuando esta sea la única alternativa de tratamiento tras una adecuada evaluación clínica, y los resultados de RS con MA evidencian menor mortalidad con CAZ-AVI en comparación de otros regímenes de antibióticos, así como estudios observacionales.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos para la toma de decisión:

- los pacientes con la condición de interés atendidos en EsSalud actualmente son tratados con una lista de opciones terapéuticas guiadas por el perfil de resistencia antimicrobiana resultando en un contexto de vacío terapéutico;
- la GPC incluida emitió una recomendación favorable para el uso de CAZ-AVI como alternativa terapéutica en pacientes con infecciones por ERC, esta decisión se basó en evidencia procedente de estudios observacionales;
- la ETS de NICE recomienda el uso de CAZ-AVI siempre y cuando este sea administrado tras una adecuada evaluación clínica, sea la única alternativa de tratamiento y exista un perfil de susceptibilidad microbiana a CAZ-AVI disponible, cabe destacar que su decisión se basó en ECA de no inferioridad;
- la evidencia proveniente de RS reportó que CAZ-AVI es una opción eficaz y segura para el tratamiento de infecciones por ERC, particularmente EPC en donde destaca la menor ocurrencia de mortalidad a los 30 días con evidencia que proviene de estudios observacionales, sin embargo no responde directamente a la pregunta PICO de esta ETS ya que no evalúa pacientes con bacteriemia debido a infección por herida operatoria; no obstante, la bacteriemia por ERC podría responder favorablemente al tratamiento sin importar un lugar de origen en específico;
- la evidencia procedente de estudios observacionales mostraron evidencia de eficacia y seguridad del tratamiento con CAZ-AVI utilizando métodos de control de variables confusoras adecuados (como emparejamiento por puntajes de propensión y ponderación por probabilidad inversa de



tratamiento); sin embargo, en uno de estos estudios, los resultados fueron imprecisos debido a los amplios intervalos de confianza de los estimadores; y v) se ha observado un beneficio mayor con el uso de CAZ-AVI, pero con presencia de incertidumbre; no obstante, el contexto de un vacío terapéutico admitiría la inclusión de esta tecnología sanitaria dados los resultados de evidencia de mayor nivel (RS) en un desenlace duro como la mortalidad, siempre y cuando su uso sea restringido al representar la única alternativa de tratamiento y en presencia de un perfil de susceptibilidad a CAZ-AVI.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso del ceftazidima-avibactam como alternativa terapéutica para pacientes adultos para el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia debido a infección de herida operatoria por enterobacterias productoras de carbapenemasas, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 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



Alduhailib, Z. (2022). Ceftazidime-Avibactam Use in Critically Ill Patients With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections (AVI-ICU). Registry Identifier: NCT05258851 [Data set]. In *Clinicaltrials.gov*. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05258851>

Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655.



Badia, J. M., Casey, A. L., Petrosillo, N., Hudson, P. M., Mitchell, S. A., & Crosby, C. (2017). Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *The Journal of Hospital Infection*, 96(1), 1–15.

Castanheira, M., Mills, J. C., Costello, S. E., Jones, R. N., & Sader, H. S. (2015). Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of β -lactamase-producing strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(6), 3509–3517.


Chen, Y., Huang, H.-B., Peng, J.-M., Weng, L., & Du, B. (2022). Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriales bloodstream infection: A systematic review and meta-analysis. *Microbiology Spectrum*, 10(2), e0260321.

Coleman, K. (2011). Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- β -lactam β -lactamase inhibitors. *Current Opinion in Microbiology*, 14(5), 550–555.


de Kraker, M. E. A., Stewardson, A. J., & Harbarth, S. (2016). Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Medicine*, 13(11), e1002184.

Gu, J., Xu, J., Zuo, T.-T., & Chen, Y.-B. (2021). Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections from carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Ceftazidime-avibactam against CR-KP infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 26, 20–25.

ETSI-EsSalud. 2021. "Eficacia y seguridad de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina" Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 011-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_011_DETS_2021.pdf




ETSI-EsSalud. 2022. "Eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas" Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/12/Dict.-46-DETS-2022.pdf>



Hernán, M. A. (2022). Causal analyses of existing databases: no power calculations required. *Journal of Clinical Epidemiology*, 144, 203–205.

Hernán, M. A., Wang, W., & Leaf, D. E. (2022). Target trial emulation: A framework for causal inference from observational data. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 328(24), 2446–2447.



Ke, W., Bethel, C. R., Papp-Wallace, K. M., Pagadala, S. R. R., Nottingham, M., Fernandez, D., Buynak, J. D., Bonomo, R. A., & van den Akker, F. (2012). Crystal structures of KPC-2 β -lactamase in complex with 3-nitrophenyl boronic acid and the penam sulfone PSR-3-226. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(5), 2713–2718.

Kelly, A. M., Mathema, B., & Larson, E. L. (2017). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(2), 127–134.

Ketema, D. B., Wagnaw, F., Assemie, M. A., Ferede, A., Alamneh, A. A., Leshargie, C. T., Kibret, G. D., Petrucka, P., Telayneh, A. T., & Alebel, A. (2020). Incidence and predictors of surgical site infection following cesarean section in North-west Ethiopia: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 902.

Kohler, P. P., Volling, C., Green, K., Uleryk, E. M., Shah, P. S., & McGeer, A. (2017). Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A systematic review and meta-analysis. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 38(11), 1319–1328.

Ma, J., Song, X., Li, M., Yu, Z., Cheng, W., Yu, Z., Zhang, W., Zhang, Y., Shen, A., Sun, H., & Li, L. (2023). Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae:

Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiological Research*, 266, 127249.

National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Ceftazidime with avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections* (No. HTE1). NICE.

National Library of Medicine. (2020, December 20). LABEL: AVYCAZ- ceftazidime, avibactam powder, for solution. DAILYMED. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d9c2803f-dc9c-4b19-b4a3-8303bc8c15fd>

O'Neill, J. (2014). *Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Wellcome Collection.



Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tängdén, T., Bitterman, R., Bonomo, R. A., de Waele, J., Daikos, G. L., Akova, M., Harbarth, S., Pulcini, C., Garnacho-Montero, J., Seme, K., Tumbarello, M., Lindemann, P. C., Gandra, S., Yu, Y., Bassetti, M., Mouton, J. W., ... Rodríguez-Baño, J. (2022). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(4), 521–547.



Pfizer. (2021, February 11). ZAVICEFTA2g+ 0,5g (Ceftazidima+ Avibactam) Polvo para concentrado para Solución para Perfusión. LLD_Per_EU CP_11Feb2021_v1.

Taggar, G., Attiq Rheman, M., Boerlin, P., & Diarra, M. S. (2020). Molecular epidemiology of carbapenemases in Enterobacteriales from humans, animals, food and the environment. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(10), 693.

van Duin, D., & Doi, Y. (2017). The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*, 8(4), 460–469.



van Duin, D., Lok, J. J., Earley, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Doi, Y., Kaye, K. S., Fowler, V. G., Jr, Paterson, D. L., Bonomo, R. A., Evans, S., & Antibacterial Resistance Leadership Group. (2018). Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(2), 163–171.

Voor In 't Holt, A. F., Severin, J. A., Lesaffre, E. M. E. H., & Vos, M. C. (2014). A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(5), 2626–2637.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de ceftazidima (2.0 g) y avibactam (0.5 g) por infusión intravenosa, 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° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con bacteriemia debido a infección de herida operatoria por enterobacterias productoras de carbapenemasas por mecanismo KPC u OXA-48/OXA-48-like
Grupo etario	18 años a más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Según indicación del uso en el inserto aprobado por DIGEMID ^a
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[†]	<p>Se deben cumplir con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de bacteriemia confirmado a través de la historia clínica, reporte laboratorio (cultivo microbiológico, hemograma, entre otros). - La bacteriemia es causada por enterobacterias gram negativas[‡] productoras de carbapenemasas (Presentar en el expediente los resultados de laboratorio confirmando a través de cultivos microbiológicos el agente patógeno y su perfil de susceptibilidad/resistencia) - El punto de origen infeccioso debe ser una infección de herida operatoria, lo cual debe ser demostrado a través de historia clínica, exámenes laboratoriales y excluyendo otras fuentes alternativas de infección. <p>Ausencia de contraindicación de uso de CAZ-AVI según lo señalado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID^e</p>
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[†] con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none"> - Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante* (respuesta clínica[§]). - Reporte laboratorio (cultivos microbiológicos de seguimiento, hemograma, otros) - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación del 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	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la infección ϕ o toxicidad inaceptable. - Otros, según información de la etiqueta del producto.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de infectología o medicina interna 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.

^aDIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

[‡] Enterobacterias gram negativas que causan ISO para las que están indicado el uso de ceftazidima-avibactam según la etiqueta aprobada por la DIGEMID: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens

^eContraindicaciones: (a) hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección. (b) hipersensibilidad a cualquier agente bacteriano cefalosporínico y (c) hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de beta-lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

[§]Respuesta clínica: remisión completa del cuadro infeccioso.

[§]RAM: Reacción adversa a medicamentos

**Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (https://etsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/09/RS_002-IETSI-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 MEDLINE

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 21 abril 2023	Resultado
Estrategia	#1 ("Surgical Wound Infection"[Mesh] OR Surgical Wound Infect*[tiab] OR Surgical Site Infection[tiab] OR Surgical Site Infect*[tiab] OR Postoperative Wound Infection[tiab] OR Postoperative Wound Infect*[tiab] OR "Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae"[mh] OR "Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae"[tiab] OR carbapenem resist*[tiab] OR carbapenem produc* OR CRE infection[tiab] OR CRE infect*[tiab]) AND ("avibactam, ceftazidime drug combination" [Supplementary Concept] OR avibactam-ceftazidime[tiab] OR ceftazidime-avibactam[tiab] OR Avycaz[tiab] OR ((Ceftazidime[mh] OR Fortaz[tiab] OR Fortum[tiab] OR Tazidime[tiab]) AND (avibactam [Supplementary Concept])) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[tij] OR (Review[tij] AND Literature[tij]))	48

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 21 abril 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Surgical Wound Infection] explode all trees	4037
	#2 (Surgical NEAR/1 Wound NEAR/1 Infect*):ti,ab,kw	4292
	#3 (Surgical NEAR/1 Site NEAR/1 Infection):ti,ab,kw	2318
	#4 (Surgical NEAR/1 Site NEAR/1 Infect*):ti,ab,kw	3074
	#5 (Postoperative NEAR/1 Wound NEAR/1 Infection):ti,ab,kw	352
	#6 (Postoperative NEAR/1 Wound NEAR/1 Infect*):ti,ab,kw	483
	#7 MeSH descriptor: [Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae] explode all trees	11
	#8 (Carbapenemase NEAR/1 Producing NEAR/1 Enterobacteriaceae):ti,ab,kw	30
	#9 (carbapenem NEAR/1 resist*):ti,ab,kw	242
	#10 (carbapenem NEAR/1 produc*):ti,ab,kw	4
	#11 (CRE NEAR/1 infection):ti,ab,kw	7
	#12 (CRE NEAR/1 infect*):ti,ab,kw	25
	#13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	6752
	#14 Avycaz:ti,ab,kw	0
	#15 (ceftazidime NEAR/1 avibactam):ti,ab,kw	80
	#16 MeSH descriptor: [Ceftazidime] explode all trees	511
	#17 Fortaz:ti,ab,kw	1
	#18 Fortum:ti,ab,kw	7
	#19 Tazidime:ti,ab,kw	0
	#20 Avibactam:ti,ab,kw	97
	#21 #16 OR #17 OR #18 OR #19	516
	#22 #21 AND #20	49
	#23 #22 OR #15 OR #14	86
	#24 #23 AND #13	15

Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 21 abril 2023	Resultado
Estrategia	#1 (TS=(Surgical Wound Infection) OR TI=(Surgical NEAR/1 Wound NEAR/1 Infect*) OR AB=(Surgical NEAR/1 Wound NEAR/1 Infect*) OR TI=(Surgical NEAR/1 Site NEAR/1 Infection) OR AB=(Surgical NEAR/1 Site NEAR/1 Infection) OR TI=(Surgical NEAR/1 Site NEAR/1 Infect*) OR AB=(Surgical NEAR/1 Site NEAR/1 Infect*) OR TI=(Postoperative NEAR/1 Wound NEAR/1 Infection) OR AB=(Postoperative NEAR/1 Wound NEAR/1 Infection) OR TI=(Postoperative NEAR/1 Wound NEAR/1 Infect*) OR AB=(Postoperative NEAR/1 Wound NEAR/1 Infect*) OR TS=(Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae) OR TI=(Carbapenemase NEAR/1 Producing NEAR/1 Enterobacteriaceae) OR AB=(Carbapenemase NEAR/1 Producing NEAR/1 Enterobacteriaceae) OR TI=(carbapenem NEAR/1 resist*) OR AB=(carbapenem NEAR/1 resist*) OR TI=(carbapenem NEAR/1 produc*) OR AB=(carbapenem NEAR/1 produc*) OR TI=(CRE NEAR/1 infection) OR AB=(CRE NEAR/1 infection) OR TI=(CRE NEAR/1 infect*) OR AB=(CRE NEAR/1 infect*) AND (((TS=Ceftazidime OR TI=Fortaz OR AB=Fortaz OR TI=Fortum OR AB=Fortum OR TI=Tazidime OR AB=Tazidime) AND (TS=Avibactam OR TI=Avibactam OR AB=Avibactam)) OR TI=Avycaz OR AB=Avycaz OR TI=(ceftazidime NEAR/1 avibactam) OR AB=(ceftazidime NEAR/1 avibactam)) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analysis* OR AB=Meta-Analysis* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	74

Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 21 abril 2023	Resultado
Estrategia	#1 (((mh:(Ceftazidime)) OR Tazidime OR Fortaz OR Fortum) AND (avibactam)) OR (Avycaz)	8