



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 048-DETS-IETSI-2023
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN
PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN POR BACTERIAS
GRAMNEGATIVAS 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



Octubre, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud
5. Gricel Jesus Chilquillo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI -EsSalud.
6. Jhonatan Ricardo Mejia Santibañez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor 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 en pacientes adultos con infección por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 048-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú, 2023.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

CADTH	Del inglés, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAZ-AVI	Ceftazidime-avibactam
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
EPC	Enterobacterias productoras de carbapenemasas
ESCMID	Del inglés, <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Del inglés, <i>Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Del inglés, <i>Haute Autorité de Santé</i>
IC	Intervalo de confianza
IDSA	Del inglés, <i>Infectious Diseases Society of America</i>
IDST	Del inglés, <i>Infectious Diseases Society of Taiwan</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Del alemán, <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Del inglés, <i>Intention To Treat</i>
MT	Metaanálisis
MICD	Diferencia mínima clínicamente significativa
NHS	Del inglés, <i>National Health Service</i>
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisión sistemática
SMC	Del inglés, <i>Scottish Medicines Consortium</i>



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen preliminar, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam para el tratamiento de infección por bacterias gramnegativas, enterobacterias, productoras de carbapenemasas. Así, los médicos especialistas en hematología: Dra. Lourdes David Salas, Dr. Carlos Peña Díaz, Dra. Marlies Pizarro Perea, Dra. Vanessa Díaz Rada, Dra. Gabriela Vidal Senmache, Dr. Alfredo Wong Chang; y los médicos especialistas de medicina intensiva: Dr. Fernando Barriga Cari y Dr. Jorge Liñan Ponce del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N.º 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 del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Gabriela Vidal Senmache y el Dr. Alfredo Wong Chang, médicos especialistas en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con infección por bacterias gramnegativas* productoras de carbapenemasas.
Intervención	Ceftazidima/Avibactam 2 g/0,5 g vía endovenosa cada 8 horas
Comparador	Mejor tratamiento antibiótico disponible†
Desenlace	Mortalidad Respuesta clínica‡ Respuesta microbiológica‡ Eventos adversos Calidad de vida

*Enterobacterias: *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, entre otras

† Esquemas de antibióticos disponibles: combinación de carbapenémicos, colistina, otros

‡ Remisión completa del cuadro infeccioso: control de la fiebre, resolución de los signos de infección, entre otros.

‡ Negativización del cultivo microbiológico

II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se han descrito, previamente en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2021; N.º 046-DETS-IETSI-2022 y N.º 032-DETS-IETSI-2023 (IETSI-EsSalud, 2023). Brevemente, el incremento de la resistencia a antibióticos en las últimas décadas ha generado una prioridad en la salud mundial que, de acuerdo con el informe de resistencia antimicrobiana, del Grupo Banco Mundial, esta provocaría una pérdida de más de diez millones de vidas hasta el 2050 (O'Neill J., 2016). Adicionalmente, *Bill & Melinda Gates Foundation*, *Wellcome Trust*, y el Departamento de Salud y Atención Social que utilizan fondos de ayuda del Reino Unido diligenciados por el Fondo Fleming, publicaron, en 2022, un reporte sobre el análisis de la carga mundial de resistencia antimicrobiana, informe que estimó que en el 2019 hubo 1,27 millones de muertes atribuibles a dicha condición (Murray et al., 2022).

Entre los patógenos que generaron muertes asociadas con la resistencia antimicrobiana, se encuentra a la familia de *Enterobacteriaceae*, microorganismos que con mayor frecuencia generan resistencia a múltiples antibióticos y forma parte de los cinco principales patógenos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Murray et al., 2022; OMS, 2017). En los últimos años, la evolución de estas enterobacterias les ha conferido resistencia a antibióticos betalactámicos y carbapenémicos. El *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definió en el 2015, que se considera enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) a cualquier miembro de los enterobacteriales que tuviera la facultad de multiplicarse ante la concentración del valor crítico de algún carbapenémico (imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem) (CDC, 2015), además dentro del marco de las ERC se puede diferenciar entre aquellas que producen o no carbapenemasas (Goodman et al., 2016).


La producción de carbapenemasas es un mecanismo de resistencia de los enterobacteriales, estas enzimas se agrupan en diferentes clases moleculares, según la clasificación de Amler se pueden agrupar en tres clases, dentro de las más frecuentes se tiene: a) clase A, prioritariamente las enzimas de tipo KPC¹; b) la clase B o metalo- β -lactamasas² (VIM, IMP, NMD); y c) la clase D o serincarbapenemasas, principalmente OXA-48³ (Walsh, 2010). En el 2013, en Perú, se realizó el primer reporte de carbapenemasas, específicamente sobre la cepa KPC en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Velásquez et al., 2013). Actualmente, en el Perú circulan todas las clases de carbapenemasas (Angles-Yanqui et al., 2020).

¹ KPC: carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae*, que no se limitan a los aislados de *K. pneumoniae*


² Metalo- β -lactamasas: VIM: *Verona integrón-encoded metalo- β -lactamasas*; IMP: *imipenem-hydrolyzing metalo- β -lactamasase*; y NDM: *New Delhi metalo- β -lactamasase*

³ OXA: oxacilinas


Las carbapenemasas tienen la capacidad de hidrolizar eficientemente antibióticos como las penicilinas, monobactámicos, carbapenémicos, β -lactamasas, metalo- β -lactamasas, oxacilina (Martínez-Martínez et al., 2014). El impacto clínico-microbiológico de estas enzimas ocasiona una alarma porque generan limitadas opciones terapéuticas al tratamiento infeccioso. Las infecciones por EPC como causa o consecuencia de enfermedades agudas o crónicas, del tratamiento, de la hospitalización o de complicaciones patológicas pueden aumentar la mortalidad, además de elevar el costo de hospitalización (Zeng et al., 2023). El diagnóstico infeccioso es laboratorial, con criterios microbiológicos que permiten identificar al microorganismo y el fenotipo de carbapenemasa. El tratamiento para este tipo de infecciones se enfoca en la administración del mejor esquema antibiótico disponible.



En la actualidad, se han producido nuevos antimicrobianos, entre ellos, el agente combinado ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) que está formado de ceftazidima, una cefalosporina de 3ra generación y un inhibidor de β -lactamasa, avibactam, para ampliar el espectro y potencia antibacteriana (Van Duin et al., 2016). CAZ-AVI se comercializa con el nombre de Avycaz® por la industria farmacéutica estadounidense, *Allergan*, y bajo el nombre de Zavicefta® por la compañía farmacéutica *Pfizer*, en el resto del mundo. CAZ-AVI contiene 2 gramos de ceftazidima (CAZ) y 0,5 gramos de avibactam (AVI), Zavicefta 2 g/0,5 g, para uso vía intravenosa (DIGEMID, 2023).



La *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos, (FDA) aprobó el uso de CAZ-AVI en febrero del 2015. Actualmente esta indicación es para pacientes de tres meses a más según las indicaciones: i) infecciones complicadas del tracto urinario (ITU complicada), incluida casos de pielonefritis; ii) en combinación con metronidazol, en infecciones intraabdominales complicadas); y iii) en pacientes mayores de 18 años con infecciones complicadas por neumonía intrahospitalaria (NIH), incluyendo neumonías asociadas a ventilación mecánica. La FDA agrega que se debe evitar el uso indebido de este medicamento para no generar resistencia antimicrobiana, por lo que se sugiere administrarlo en casos de sensibilidad al fármaco (FDA, 2018). La *European Medicines Agency* (EMA), en junio del 2016, dio autorización de comercialización de CAZ-AVI en la Unión Europea. Además de las indicaciones antes mencionadas, EMA agrega su uso en bacteriemia e infecciones por gramnegativos aeróbicos, solo en caso de que los tratamientos previos no hayan funcionado (EMA, 2022).



En Perú, desde el 2018 la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) brindó un registro sanitario a CAZ-AVI, con la denominación Zavicefta®, descrito en la tabla 2. Zavicefta® se encuentra bajo las indicaciones de autorización de comercialización de Pfizer. Actualmente, CAZ-AVI no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa, 2018), ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (Petitorio-EsSalud, 2023). El uso de CAZ-AVI fuera del petitorio se da según los dictámenes preliminares aprobados (IETSI-EsSalud, 2023).

Tabla 2. Registro sanitario vigente de ceftazidima-avibactam en el Perú (DIGEMID – MINSA)⁴.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Presentación	Titular
1	EE07514	Zavicefta 2 g + 0,5 g	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Pzifer S. A

Tabla 3. Costos del tratamiento con cefatazidima-avibactam por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento

Tratamiento	Precio/unidad	Dosis recomendada ^b	Costo diario ^a	Costo de tratamiento ^c
Ceftazidima-avibactam 2 g + 0,5 g	S/ 444.86 ^a	2000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam en forma de infusión intravenosa de 2 horas cada 8 horas	S/ 1,334.58	S/ 9,342.06 a 18,684.12

^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud setiembre 2023)

^b Considerando la ficha técnica de DIGEMID. Administración en infusión endovenosa de 2 horas cada 8 horas, tres veces al día.

^c Duración de tratamiento entre 7 a 14 días, según la etiqueta de CAZ-AVI en DIGEMID.

En el contexto de EsSalud los pacientes con infecciones por EPC muestran una creciente amenaza de resistencia antibiótica, por lo que el manejo del tratamiento es difícil debido a la cantidad limitada de opciones de antimicrobianos disponibles. En tal sentido, los especialistas solicitantes de CAZ-AVI sugieren que esta alternativa antibiótica puede tener un beneficio en esta población de pacientes, debido a que esta opción terapéutica podría proporcionar resolución clínica y reducción de la mortalidad.

Por lo expuesto, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam para el tratamiento de pacientes con infección por gramnegativos (enterobacterias), productoras de carbapenemasas.

⁴ La DIGEMID reconoce esta lista de medicamentos como productos farmacéuticos. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rs/ProductosFarmaceuticos/>

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam para pacientes adultos. La búsqueda bibliográfica fue utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library, *Web of Science* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Sociedad de Infecciones Bacterianas y Resistencia de la Asociación Médica China, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) de los Estados Unidos, la Infectious Diseases Society of Taiwan (IDST), la International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC), la International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>) para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, *Web of Science* y LILACS se encuentran en las Tablas 1 - 4 del Material Suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y RS con MA de estudios observacionales y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, 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 incluyeron aquellas publicadas después de la fecha de aprobación de comercialización de ceftazidima-avibactam (febrero de 2015 en los Estados Unidos y junio de 2016 en la Unión Europea). Igualmente, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios. Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue

incluido. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

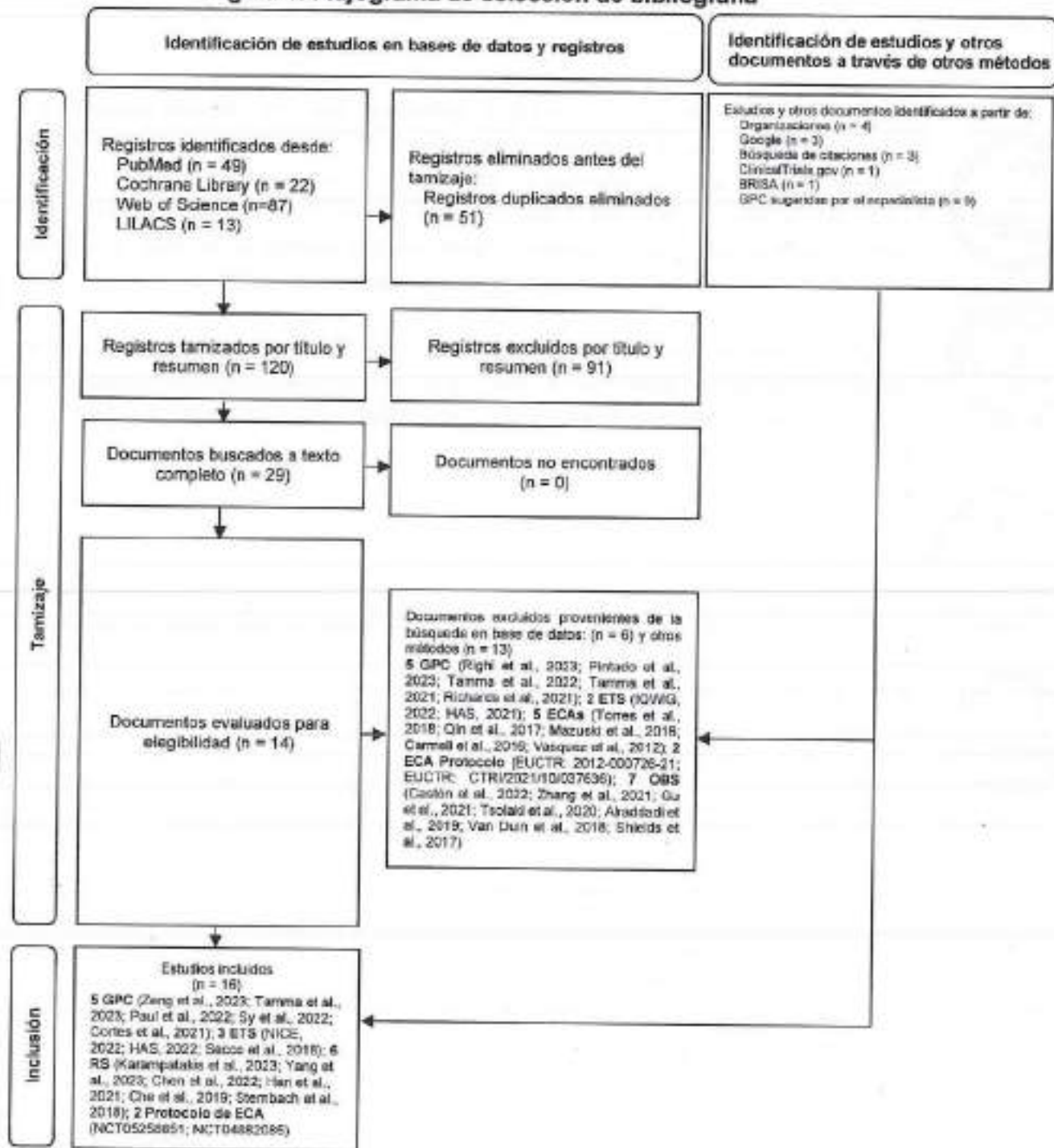
En el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una revisión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominio tres y seis del del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

Por último, para la evaluación de la certeza de la evidencia se utilizó un método adaptado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud a partir del sistema de evaluación de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía



GPC: Guía de Práctica Clínica; ETS: Evaluación de Tecnología Sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado; OBS: Estudios observacionales; 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; HAS: La Haute Autorité de Santé; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Sociedad de Infecciones Bacterianas y Resistencia de la Asociación Médica China, IDSA: Infectious Diseases Society of America, de los Estados Unidos; IDST: Infectious Diseases Society of Taiwan.

Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

La búsqueda de literatura permitió identificar 16 publicaciones: cinco GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Sociedad de Infecciones Bacterianas y Resistencia de la Asociación Médica China, 2023; *Infectious Diseases Society of America* de los Estados Unidos, 2023; *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2022; *Infectious Diseases Society of Taiwan*, 2022; Cortes et al., 2021). Además, se incluyeron tres ETS que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés elaboradas por NICE, 2022; IECS, 2018; HAS, 2016. Se incluyeron dos estudios de RS con MA de ECAs (Che et al., 2019; Sternbach et al., 2018), una RS con MA en red (Han et al., 2021) y tres RS con MA de estudios observacionales (Karampatakis et al., 2023; Yang et al., 2023; Chen et al., 2022). Se incluyeron también dos ECA en curso (NCT05258851; NCT04882085).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se evaluó cinco GPC que abordan el uso de ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) en pacientes adultos con infección por bacterias gramnegativas de la familia enterobacteriaceae. En agosto de 2023, la Sociedad de Infecciones Bacterianas y Resistencia de la Asociación Médica China, el Comité de Expertos en Uso Clínico de Agentes Antimicrobianos y Evaluación de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Comisión Nacional de Salud, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de la Asociación de Educación Médica de China y la Alianza de Guías de Práctica Clínica de China, publicó una actualización de la GPC China sobre manejo de pacientes con infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (Zeng et al., 2023). La GPC recomienda CAZ-AVI en caso de infecciones por EPC que producen carbapenemasa, incluida KPC y OXA-48 (recomendación débil⁵, con un nivel de evidencia de muy baja calidad⁶). La guía agrega evaluar previamente la susceptibilidad a CAZ-AVI antes del inicio del tratamiento. Esta guía tuvo como evidencia cinco estudios observacionales, los cuales fueron considerados de baja calidad y tuvieron como desenlace primario a la mortalidad. En la evaluación de certeza según GRADE se observó que tres estudios tuvieron imprecisión en sus resultados. Esta GPC cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis de AGREE II⁷.

En julio de 2023, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de los Estados Unidos, actualizó la GPC de 2022 sobre el tratamiento en pacientes adultos y/o pediátricos de infecciones resistentes a antimicrobianos causadas por gramnegativos (Tamma et al., 2023). La GPC tuvo un enfoque en patógenos Enterobacteriales

⁵ Según el sistema GRADE, una recomendación débil orienta a que los pacientes puedan aceptar o rechazar dicha recomendación, pero un porcentaje importante de ellos no lo estarían.

⁶ 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

⁷ Instrumento que permite evaluar el rigor, calidad metodológica y la transparencia con la cual se desarrolla una guía de práctica clínica (Brouwers et al., 2010).

productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), Enterobacterales productores de β -lactamasas AmpC, Enterobacterales resistentes a carbapenems (ERC) y *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia difícil de tratar (DTR- *P. aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems y *Stenotrophomonas maltophilia*. Esta guía en la sección sobre ERC brinda recomendaciones para el tratamiento de infección del tracto urinario cuando la prueba de carbapenemasa no esté disponible o sea negativa. Este acápite también sugiere el uso de CAZ-AVI entre las opciones de antibióticos, si previamente los demás esquemas de antimicrobianos no fueron activos, esta recomendación tuvo como razón fundamental que el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reportó que, en los Estados Unidos entre el 2017 y 2019, el 35 % de la evaluación genotípica de carbapenemasas, principalmente fueron del tipo KPC y OXA-48 (Sabour et al., 2021). Así también, la guía indica que CAZ-AVI sería una opción de tratamiento en casos de infecciones fuera del tracto urinario causadas por EPC del tipo KPC, OXA-48, pero no de la enzima NDM. Además, la GPC no sugiere la terapia antibiótica combinada (usar un agente β -lactámico en combinación con un aminoglucósido, fluoroquinolonas, tetraciclina o polimixina) en la terapéutica de infecciones causadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, cuando se ha demostrado susceptibilidad a un agente β -lactámico elegible. Esta recomendación surge ante la falta de evidencia de un beneficio adicional, sino la posibilidad de desarrollar eventos adversos. Estas recomendaciones se basaron en ECA y estudios observacionales de baja calidad de evidencia para recomendar CAZ-AVI sobre las demás alternativas.

La GPC, se elaboró en base a una revisión de la literatura y la opinión de expertos. Según la evaluación AGREE II, presenta limitaciones en los dominios tres y seis. No se realizó una evaluación de la calidad de la evidencia ni una gradación de las recomendaciones planteadas. Se evidenció una falta de uso de un método sistemático en la búsqueda y selección del cuerpo de la evidencia, no presenta de forma clara la metodología para la formulación de las recomendaciones; asimismo, no describe si esta guía tuvo una revisión externa previa a su publicación. Respecto a los conflictos de intereses, cinco de los seis autores del panel de expertos tuvieron vínculos con la industria farmacéutica, un miembro tuvo vínculo directo con Pfizer, este contexto podría haber sesgado su juicio en las recomendaciones brindadas a pesar de las medidas tomadas por el comité de normas y directrices de práctica de elaboración de la GPC.

La European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) fue la encargada de elaborar la GPC que brinda recomendaciones sobre la elección de antibióticos en situaciones de infección por bacilos gramnegativos (Paul et al., 2022). Dentro de los ítems que desarrollaron está el tratamiento de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, la GPC reporta que en casos de infección severa se sugiere CAZ-AVI si es activo in vitro, la recomendación es de uso condicional, con una baja calidad de evidencia. Además, sobre la actividad in vitro, especifica que CAZ-AVI es recomendada en enterobacterias resistentes a carbapenems

de acuerdo con la detección fenotípica de carbapenemasas KPC y OXA 48 de la clase A y D, respectivamente, según la clasificación molecular de Ambler. Respecto de la evidencia, esta derivó principalmente de estudios observacionales retrospectivos, cuya población incluía pacientes con diferentes tipos de infección.

Se evaluó la calidad metodológica de la GPC, según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II. La elaboración de la GPC describe claramente los métodos llevados a cabo, la selección de la evidencia sistemática, su clasificación, el desarrollo de las recomendaciones por el panel de expertos siguiendo la metodología GRADE. Sin embargo, la GPC no especifica si tuvo una revisión externa por expertos, lo que podría reducir su calidad ante la falta de corroboración de la información. Además, diez de veintidós participantes tuvieron conflictos de interés por vínculo con la industria farmacéutica, mientras que siete autores estaban asociados a la empresa Pfizer, la cual comercializa CAZ-AVI. No se menciona si estos autores participaron en alguna etapa de la toma de decisiones del comité evaluador, debido a que sus conflictos podrían haber afectado el juicio de recomendaciones.

La Infectious Diseases Society of Taiwan (IDST) publicó en junio de 2022 una GPC sobre terapia antimicrobiana resistente a carbapenems para infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacterales resistentes a carbapenems y *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina (Sy et al. 2022). La GPC menciona que en las infecciones tipo bacteriemia e ITU complicada por enterobacterias resistentes a carbapenems se recomienda CAZ-AVI, mientras que, en casos de infecciones intraabdominales complicadas, la recomendación es en combinación con metronidazol. Además, agrega que no se recomienda la terapia antibiótica combinada para infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, debido a que los estudios no mostraron diferencias significativas en las tasas de mortalidad y curación microbiológica. Estas recomendaciones fueron consideradas débiles y con una calidad de evidencia muy baja (2D)⁸. La evidencia para generar recomendaciones derivó del análisis de estudios observacionales retrospectivos. Del análisis metodológico según AGREE II, esta guía cumple con un adecuado rigor en su elaboración. Sin embargo, las recomendaciones brindadas no explicitan sobre las EPC, aunque se podría deducir que es en alusión a ellas, ya que la producción de carbapenemasas es uno de los mecanismos más frecuentes en las enterobacterales resistentes a carbapenems.

La Asociación Colombiana de Infectología, Instituciones Hospitalarias y Áreas de Salud Pública de instituciones de Bogotá, Colombia participaron en la elaboración de la GPC adaptada al contexto colombiano que tiene como objetivo el cribado de pacientes con riesgo de colonización por EPC, el tratamiento de casos de sospecha o confirmación de

⁸ Según GRADE, esta recomendación hace referencia a la necesidad de mayor consideración de las circunstancias, preferencias y valores de cada paciente cuando se considera lo recomendado. Mientras que la evidencia muy baja, hace referencia a que cualquier estimación del efecto es muy incierta.

infección por EPC (Cortez et al., 2021). Esta GPC en el acápite de "¿qué antimicrobianos se puede utilizar para tratar infecciones causadas por EPC y cuál es la mejor estrategia de manejo?", recomienda que en pacientes adultos con una elevada probabilidad de mortalidad por bacteriemia (puntaje ≥ 8 , según escala INCREMENT-CPE⁹ Machuca et al., 2019), el uso de la terapia combinada (CAZ-AVI en combinación con carbapenémicos, polimixinas, tigeciclina, aminoglucósidos, fosfomicina sódica o fluoroquinolonas) como primera línea de tratamiento para las infecciones por EPC de tipo KPC (con una fuerza de recomendación débil y una baja calidad de evidencia). Este documento cumple con un adecuado diseño metodológico según el dominio tres de AGREE II; sin embargo, queda poco claro si la GPC tuvo una revisión externa previa a su publicación. Mientras que a nivel del dominio seis, los conflictos de interés estuvieron presentes en el 50 % de los autores, pero se declaró que la participación de estos miembros en el proceso de elaboración no comprometió el desarrollo de las recomendaciones. Esta GPC es de las pocas referencias latinoamericanas que recomienda el uso de CAZ-AVI; sin embargo, se debe acotar que varias de las recomendaciones entran en conflicto con aquellas brindadas por otras guías. Además, los fundamentos para sus recomendaciones se basaron en puntos de buenas prácticas, estudios *in vitro* (evidencia de sinergia en la terapia combinada), estudios observacionales retrospectivos (estos no mostraron diferencias significativas entre usar CAZ-AVI en monoterapia o combinada).

Se evaluaron tres ETS para este informe. La National Institute for Health and Care Excellence (NICE) evaluó CAZ-AVI para el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas gramnegativas severas resistentes a los medicamentos (NICE, 2022). Esta ETS emitió una decisión a favor de ofrecer CAZ-AVI solo cuando no existan alternativas de tratamiento, y solo cuando las pruebas de susceptibilidad microbiológica y mecanismos de resistencia confirmen la susceptibilidad a CAZ-AVI. En caso las condiciones microbiológicas no estén disponibles, se podrá ofrecer CAZ-AVI, solo si: i) hay una necesidad de tratamiento urgente, y ii) cuando se espera que la infección en curso sea sensible a CAZ-AVI y no a otros esquemas antibióticos adecuados. Además, NICE refiere que la evidencia clínica es limitada para generalizar el tratamiento a infecciones resistentes a múltiples fármacos causadas por enterobacterias productoras de OXA-48. La toma de decisión de NICE se apoyó en la evidencia presentada por la industria farmacéutica de CAZ-AVI (Pfizer), el informe y comentarios de expertos presentado por *Policy Research Unit in Economic Methods of Evaluation in Health and Social Care Interventions* (EEPRU). El análisis de la evidencia incluyó cuatro ECA de no inferioridad de CAZ-AVI respecto del uso de carbapenémicos; sin embargo, el análisis de NICE enfoca la resistencia frente a múltiples antimicrobianos. Mientras que, del análisis de seis estudios observacionales, cinco no reportaron el tratamiento

⁹ INCREMENT-CPE: Escala que estima la puntuación de riesgo de mortalidad. En pacientes con bacteriemia por EPC el punto de corte para definir alto riesgo de mortalidad y necesidad de terapia se establece con una puntuación es ≥ 8



comparativo, estos estudios tuvieron un tamaño muestral pequeño, debido a la baja prevalencia de bacterias productoras de OXA-48.

Del análisis de susceptibilidad microbiológica *in vitro*, NICE consideró que aún hay evidencia incierta, no habiendo ECA ni estudios observacionales sobre enterobacterias productoras de OXA-48. Además, hay diferentes métodos de laboratorio para evaluar susceptibilidad, así como para establecer puntos de corte clínicos. Por lo que, el análisis de expertos de EEPRU refirió que los datos *in vitro* no son reflejo del factor clínico de un paciente en respuesta al tratamiento. Sin embargo, ante la falta de evidencia alternativa y/o mejores estimaciones, el comité de evaluación de NICE concluye que la susceptibilidad *in vitro* es un sustituto razonable para los resultados clínicos, aunque haya evidencia incierta.



NICE también llevó a cabo, un análisis económico. La National Health Service England (NHS) tiene un contrato con la agencia comercializadora del medicamento. El análisis realizado por la ETS dista del enfoque habitual de NICE, el cual es costo-efectividad incremental a nivel de paciente, según el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER). El comité de EEPRU determinó los beneficios de CAZ-AVI a nivel individual y poblacional. A nivel individual, EEPRU modeló los costos de CAZ-AVI según los recursos sanitarios y los años de vida ajustados por calidad (AVAC). A nivel poblacional, se tomó en cuenta el tamaño poblacional elegible para el tratamiento en un horizonte temporal de veinte años, teniendo que CAZ-AVI tuvo un beneficio neto incremental para la salud en 8.880 AVAC a lo largo de veinte años. NICE concluyó que las estimaciones por AVAC aun presentan incertidumbre en varias áreas de la estructura del modelo económico, por lo que sugirió mayor investigación en evaluaciones económicas de la salud de los antimicrobianos. Este análisis económico se dio según el contexto sanitario del Reino Unido, el cual dista del contexto de EsSalud.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (IECS) realizó una ETS de respuesta rápida sobre ceftazidima-avibactam en infecciones severas por gérmenes gramnegativos multirresistentes (IECS, 2018). El informe concluyó que hay una evidencia de alta calidad de que CAZ-AVI no es inferior a sus comparadores, generalmente carbapenems, en el tratamiento de ITU complicada, infección intraabdominal complicada y neumonía intrahospitalaria. En la ETS se evidenció incertidumbre sobre la mortalidad, también se vio que hay un beneficio neto mayor indirecto, aunque el análisis de impacto presupuestal no fue favorable. Esta conclusión surge a partir del análisis de una RS, tres estudios observacionales, cinco GPC y doce informes sobre políticas de cobertura de CAZ-AVI en infecciones severas. La RS demostró que CAZ-AVI es no inferior a nivel de respuesta clínica, mortalidad y eventos adversos. Sin embargo, al analizar los estudios observacionales se observó que, en el primer estudio, el desenlace de la tasa de curación fue favorable para el del grupo CAZ-AVI (85,7 % versus 34,8 %) en comparación con otros tratamientos, mientras que en el segundo estudio se tuvo una reducción de la mortalidad a los 30 días en el grupo CAZ-

AVI respecto de otros comparadores (CAZ-AVI, 9 % versus 32 %, otros comparadores). Sin embargo, estas diferencias no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa. Estos hallazgos fueron similares en el tercer estudio observacional. Las GPC involucradas recomendaron a CAZ-AVI como alternativa de tratamiento. Respecto del impacto presupuestal, analizaron las políticas de cobertura de las GPC y de países donde se autorizó CAZ-AVI, resultando que los costos diarios y del total de tratamiento fueron superiores al de sus comparadores, por lo que recomiendan considerar estos valores al momento de coberturar el antibiótico.



La Haute Autorité de Santé (HAS) publicó en el 2016 una ETS sobre la eficacia y tolerancia de CAZ-AVI en pacientes adultos (HAS, 2016). En el 2020, se realizó una reevaluación de la ETS (HAS, 2020), recomendando mantener la decisión a favor del uso de CAZ-AVI como medicamento de uso hospitalario, según las indicaciones de autorización de su comercialización. También recomienda su uso como último recurso para el tratamiento de pacientes con infecciones por enterobacterias susceptibles a CAZ-AVI y en quienes tengan casos de resistencia a antibióticos betalactámicos y carbapenémicos, en particular ERC productores de carbapenemasas de tipo KPC o OXA-48. Además, agrega como opinión desfavorable el uso de CAZ-AVI en otras situaciones clínicas. La ETS hace énfasis en una reevaluación sistemática después de 48 horas de iniciado el tratamiento. El cuerpo de la evidencia de esta ETS fue tres ECA de fase III, los resultados finales del ECA REPROVE (NCT01808092), un estudio observacional prospectivo, y una revisión sistemática con metaanálisis de ECA. La ETS no contó con estudios sobre calidad de vida, mientras que la evaluación de la tolerancia de CAZ-AVI determinó que esta fue similar a la ceftazidima. El comité de elaboración de la ETS consideró que, dadas las características del producto, los datos de eficacia y seguridad disponibles y la experiencia clínica con ceftazidima sola, se espera que CAZ-AVI tenga un beneficio clínico real en el tratamiento de este tipo de infecciones, así como un impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes tratados.



Adicionalmente se seleccionaron seis RS con MA de ECA y estudios observacionales. Han et al., publicaron una RS con MA en red de ECA cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de cualquier antibiótico en el tratamiento de infecciones por enterobacterias en pacientes adultos (Han et al., 2021). La búsqueda se realizó hasta mayo de 2020 e incluyó un total de 25 ECA de 15 antibióticos, entre ellos CAZ-AVI. Los ECA involucrados en el MA en red tuvieron un bajo riesgo de sesgo. El total de participantes fue 10,390 e quienes tuvieron infección intraabdominal compleja, ITU complicada y/o infecciones mixtas. Los estudios incluidos en el MA en red fueron 24 ECA (no incluyeron un ECA debido a la falta de clasificación de los carbapenems). En el MA pareado, de todas las infecciones en conjunto, de CAZ-AVI respecto de su comparador, carbapenems, solamente se consideró cinco ECA (dos ECA referente a ITU complicada; dos ECA sobre infecciones intraabdominales complejas y un ECA de ITU complicada e infecciones intraabdominales complejas), a este nivel se evaluó el éxito clínico (RR=0,99; IC 95 %: 0,96 a 1,02; p=0,43; I²=0 %) y microbiológico (RR=1,05; IC 95 %:

0,96 a 1,16; $p=0,27$; $I^2=75\%$), no habiendo diferencias significativas en esos desenlaces. El análisis de sesgo de publicación de estos desenlaces no mostró asimetría. Con relación a la seguridad sobre eventos adversos y la mortalidad tampoco se observó diferencia significativa entre CAZ-AVI y carbapenems (RR=1,01; IC 95 %: 0,90 a 1,16; $p=0,92$; $I^2=32\%$; y RR=1,40; IC 95 %: 0,69 a 2,85 $p=0,35$; $I^2=0\%$, respectivamente). El análisis de subgrupos para determinar el impacto de los antibióticos según tipo de infección mostró resultados similares. Por otro lado, la RS llevó a cabo un análisis de sensibilidad a nivel del desenlace de respuesta microbiológica ante la presencia de heterogeneidad elevada ($I^2=75\%$). Este análisis de sensibilidad prediseñado, restringido a estudios con una muestra de participantes entre 30 a 100, no evidenció cambios significativos en comparación con los resultados originales.

Por otro lado, el análisis de costo-efectividad realizado en la RS, en el contexto de China, reportó que CAZ-AVI tuvo una mejor costo-efectividad respecto de los AVAC, pero se asoció con los costos más altos en comparación con otras nuevas terapias antibióticas combinadas. Además, se tuvo una costo-efectividad por AVAC ganado que correspondió a > USD 10121.3. Sin embargo, dado esos costos, actualmente, CAZ-AVI es aceptado en China para el tratamiento de ITU complicada.

Del análisis metodológico con AMSTAR 2, la RS fue de una confianza baja en sus resultados. La RS tiene información poco clara sobre un registro o código de publicación previa a su elaboración. Además, no se llevó a cabo el análisis de certeza de la evidencia de los estudios incluidos. Una limitación de esta RS fue que no especificó si las infecciones fueron a causa de enterobacterias resistentes a carbapenems, aunque a lo largo del desarrollo de esta RS se hace énfasis en bacterias tipo *Klebsiella spp* y *E. coli*. Che et al., publicaron una RS con MA de ECA con el objetivo de evaluar CAZ-AVI como tratamiento antibiótico alternativo en comparación con los carbapenems en infecciones por enterobacterias (Che et al., 2019). La búsqueda de evidencia se realizó hasta diciembre del 2018. Se incluyeron estudios cuya infección fuera por enterobacterias en más del 90 % de la población. Solo se consideraron tres ECA. Se identificó un ECA con alto riesgo de sesgo. Los tres estudios fueron por infección primaria debido a ITU complicada y dos ECA tuvieron además bacteriemia secundaria a ITU complicada. La RS evaluó un total de 1186 pacientes (583 pacientes recibieron CAZ-AVI y 603 recibieron carbapenems). Todos los ECA elegibles entraron en el MA. Se evaluaron los desenlaces de respuesta clínica (RD¹⁰=0,00; IC 95 %: -0,06 a +0,06; $p=0,99$; $I^2=35\%$) y microbiológica (RD=0,07; IC 95 % -0,04 a 0,18; $p=0,21$; $I^2=75\%$), no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas. Así tampoco se demostró una diferencia estadísticamente significativa respecto de la mortalidad, análisis de un ECA (RD=0,00; IC 95 % -0,03 a 0,03; $p=0,98$), ni de los eventos adversos, MA de dos ECA, 232 en el grupo CAZ-AVI y 235 participantes en el grupo comparador (RD=0,00; IC 95 % -0,02 a 0,03; $p=0,81$; $I^2=0\%$). El análisis con AMSTAR 2 presentó una confianza críticamente

¹⁰ RD: diferencia de riesgos

baja, debido a varias debilidades críticas identificadas. Entre las principales debilidades se tiene a la falta de registro de la búsqueda por base de datos y la falta de métodos analíticos apropiados. Además, no se llevó a cabo un análisis de la certeza de la evidencia según GRADE. Entre otras limitaciones de la RS, se destaca que solo un ECA se centró en una población de EPC, el cual podría haber contribuido a una heterogeneidad elevada en el MA.

En el 2018, Sternbach et al., publicaron una RS cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de CAZ-AVI con o sin metronidazol respecto de otros regímenes de antibióticos resistentes para tratar infecciones complicadas como ITU complicada, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía intrahospitalaria (Sternbach et al., 2018). La búsqueda de estudios para la RS fue hasta diciembre del 2017, e incluyó ocho ECA. Estos tuvieron un bajo riesgo de sesgo y todos fueron incluidos en el metaanálisis. Cuatro ECA tuvieron un diseño de no inferioridad. Se analizó un total de 4093 pacientes. Tres ECA fueron de pacientes con ITU complicada, cuatro en pacientes con infección intraabdominal complicada y un ECA de pacientes con neumonía intrahospitalaria. En los casos de infección intraabdominal complicada se utilizó CAZ-AVI más metronidazol. Los medicamentos comparadores fueron principalmente carbapenems. Se evaluó la mortalidad por todas las causas al día 30 y al final del seguimiento en cuatro y siete estudios, respectivamente, no evidenciándose diferencias significativas entre CAZ-AVI y los comparadores. La mortalidad global a los 30 días fue de 5,9 % versus 5,4 %; (RR=1,1; IC 95 % 0,70 a 1,72; p=0,69; I²=0 %), mientras que la mortalidad al final del seguimiento fue 3,3 % para CAZ-AVI versus 2,7 % para los comparadores (RR=1,23; IC 95 % 0,87 a 1,76; p=0,25; I²=0 %). El subanálisis de la mortalidad por todas las causas al final del seguimiento a nivel de tipos de infección tampoco evidenció alguna diferencia estadísticamente significativa (ITU complicada, un ECA, RR=0,75; IC 95 % 0,17 a 3,32; p=0,71; infección intraabdominal, cuatro ECA, RR=1,61; IC 95 % 0,79 a 3,30; p=0,19; I²=0 %; neumonía intrahospitalaria, un ECA, RR=1,16; IC 95 % 0,76 a 1,78; p=0,49). Respecto de la evaluación de los desenlaces de respuesta clínica, microbiológica no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de análisis. El MA del desenlace respuesta microbiológica del análisis del subgrupo ITU (1153 pacientes, tres ECA) presentó cambios marginales, estadísticamente significativos, a favor de CAZ-AVI (RR=1,14; IC 95 % 1,0 a 1,29; p=0,05; I²=51 %). El análisis de los eventos adversos fue de 49 % en CAZ-AVI versus 47 % en el grupo comparador (RR=1,03; IC 95 % 0,97 a 1,10; p=0,28; I²=14 %), no hubo diferencias estadísticamente significativas, ni tampoco en los eventos que llevaron a la discontinuidad de CAZ-AVI (RR=1,55; IC 95 % 0,97 a 1,10; p=0,06; I²=0 %).

Tras el análisis metodológico de la RS con AMSTAR 2, la RS fue considerada de confianza baja. La RS no cuenta con un protocolo de elaboración, y no realizó un análisis de la certeza de la evidencia. Además, cabe mencionar que en el análisis de esta RS se tuvo un total de 26 % de enterobacterias aisladas en el total de ECA, mientras que

solo un 6 % fueron enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ECA relacionadas a ITU), por lo que los resultados de CAZ-AVI no serían generalizables a EPC.

Karampatakis et al., publicaron una RS con MA que tuvo como objetivo evaluar CAZ-AVI respecto de otros antimicrobianos en pacientes adultos con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems (Karampatakis et al., 2023). La búsqueda de información fue hasta mayo de 2022. Se incluyó 11 estudios observacionales. De estos, ocho fueron cohortes retrospectivas y tres prospectivas. El análisis de la calidad metodológica de los estudios observacionales se realizó con *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP)¹¹, determinando que ocho estudios fueron de alta calidad, debido a que cumplieron con más de ocho criterios de la evaluación.

Los estudios seleccionados fueron aquellos en los que se encontró una infección en más del 90 % de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems. Entre los tipos de infección se tuvo casos de bacteriemia e infecciones con punto de partida del sistema respiratorio, el tracto urinario y estructuras intraabdominales y/o infecciones mixtas. En total, se obtuvo información de 1213 participantes en todos los estudios. El 39,2 % de los participantes recibieron CAZ-AVI (476 pacientes). Siete estudios (652 pacientes) evaluaron la respuesta clínica entre ambos grupos, siendo favorable para el grupo CAZ-AVI (68 % versus 37,3 %; OR=3,55; IC 95 %: 2,42 a 5,19; $p < 0,001$; $I^2 = 6$ %). El subanálisis en tres estudios (261 pacientes) de casos de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems, tuvo relevancia estadísticamente significativa 78,2 % versus 44,8 %; OR=3,96; IC 95 %: 2,08 a 7,54; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %. Asimismo, la evaluación microbiológica en cinco estudios que involucraron 430 pacientes reveló una diferencia estadísticamente significativa en la erradicación infecciosa, siendo mayor en el grupo CAZ-AVI, aunque se observó una heterogeneidad elevada (81,6 % versus 44,2 %; OR=5,39; IC 95 %: 2,02 a 13,21; $p < 0,01$; $I^2 = 69$ %). Por otro lado, cuatro estudios examinaron la mortalidad a los 28 días (439 pacientes) y siete estudios a los 30 días (774 pacientes); el grupo CAZ-AVI tuvo tasas menores de mortalidad estadísticamente significativas a los 28 días (18,2 % versus 35,2 %; OR=0,38; IC 95 %: 0,21 a 0,71; $p = 0,002$; $I^2 = 38$ %) y 30 días (23,2 % versus 42,0 %; OR=0,33; IC 95 %: 0,23 a 0,48; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %) en comparación con otros antimicrobianos. De igual modo, el subanálisis de la mortalidad en casos de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems a los 28 días, en dos ECA (18,3 % versus 41,4 %; OR=0,32; IC 95 %: 0,16 a 0,21; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %) y 30 días, en cuatro ECA (28,6 % versus 44,0 %; OR=0,39; IC 95 %: 0,25 a 0,60; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %) tuvo diferencias estadísticamente significativas a favor de CAZ-AVI respecto de su comparador.

Tras el análisis crítico según el AMSTAR 2, se considera que la valoración de confianza en los resultados de la RS fue baja, debido a que presentó una debilidad crítica al no

¹¹ *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), herramienta importante que determina el riesgo de sesgo, permitiendo evaluar sistemáticamente la fiabilidad y relevancia de los resultados de los artículos publicados.

contar con un protocolo de registro. Respecto del análisis de la calidad metodológica usada por la RS para evaluar el riesgo de sesgo, se refiere que tanto la herramienta CASP como, la usualmente empleada *Newcastle Ottawa Scale* (NOS), guardan en común diferentes dominios que permiten clasificar la calidad de estudios.

Yang et al., publicaron una RS cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de CAZ-AVI en relación con el régimen de polimixinas en el tratamiento de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (Yang et al., 2023). La búsqueda de datos fue hasta febrero de 2023. Se incluyeron once estudios observacionales, de los cuales, diez fueron multicéntricos, siete retrospectivos y cuatro prospectivos. El riesgo de sesgo fue evaluado con la NOS, estos tuvieron una puntuación ≥ 7 , por lo que los estudios fueron considerados con bajo riesgo de sesgo. En el metaanálisis se incluyeron aquellos estudios que evaluaron los desenlaces de interés de la RS, tales como: mortalidad, mejora clínica, erradicación bacteriana, nefrotoxicidad. Esta RS evaluó un total de 1111 pacientes (467 incluidos en el grupo de CAZ-AVI y 644 en el grupo de polimixinas).

Nueve estudios (incluyó 766 pacientes) evaluaron la mortalidad a los 30 días, se informó que el grupo CAZ-AVI mostró riesgo de mortalidad menor respecto de su comparador (RR=0,48; IC 95 %: 0,37 a 0,63; $p < 0,001$; $I^2=10$ %). Mientras que cuatro estudios (463 pacientes) evaluaron la mejora clínica, obteniendo resultados estadísticamente significativos para el grupo CAZ-AVI (RR=1,71; IC 95 %: 1,33 a 2,20; $p < 0,001$; $I^2=35$ %). Solo dos estudios evaluaron un desenlace subrogado, la erradicación bacteriana (249 pacientes) observándose efectos similares en la respuesta microbiológica (RR=1,16; IC 95 %: 0,97 a 1,39; $p > 0,05$; $I^2=0$ %). Respecto de los efectos no deseables, siete estudios dieron información sobre la nefrotoxicidad (696 pacientes), mostrando que el riesgo más bajo de desarrollar toxicidad renal se encontraba en el grupo CAZ-AVI (RR=0,42; IC 95 %: 0,23 a 0,77; $p < 0,05$; $I^2=35$ %).

Tras el análisis crítico se consideró que la RS tenía una confianza críticamente baja, según la herramienta de AMSTAR 2. La evidencia presentó limitaciones respecto de la ausencia de un protocolo antes de la RS, no consideró el análisis de riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de los desenlaces. Solo se evaluó el impacto probable del sesgo de publicación (*funnel plot*) en el desenlace crítico (mortalidad), el cual muestra una discreta asimetría entre los estudios. Además, teniendo en cuenta el contexto de la publicación de la RS hubiera sido recomendable que se presente un análisis de la certeza de la evidencia.

Chen et al., publicaron una RS con MA cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de CAZ-AVI en relación con polimixinas para el tratamiento de bacteriemia por infección por enterobacterias resistentes a carbapenems (Chen et al., 2022). La búsqueda de estudios se realizó hasta noviembre de 2021. Se incluyeron 11 estudios, tres fueron prospectivos y ocho observacionales retrospectivos. Se empleo la NOS para evaluar el

riesgo de sesgo, dos de los once estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo. Todos fueron incluidos en el metaanálisis, haciendo un total de 1205 pacientes. Dentro de las causas de bacteriemia se consideró como focos de punto de partida al sistema respiratorio, el tracto urinario y estructuras intraabdominales. Todos los estudios fueron metaanalizados para el desenlace de mortalidad a los 30 días (363 pacientes en el grupo CAZ-AVI y 842 participantes en el grupo comparador), obteniéndose un resultado menor, estadísticamente significativo para el grupo de CAZ-AVI respecto de otros regímenes antibióticos (RR=0,55; IC 95 %: 0,45 a 0,68; $p < 0,001$; $I^2=0$ %). Este resultado también se evidenció en el subanálisis de EPC de la enzima KPC (27,3 % versus 42,4 %; RR=0,59; IC 95 %: 0,46 a 0,75; $p < 0,001$; $I^2=0$ %). Seis estudios (181 pacientes recibieron CAZ-AVI y 386 pacientes otros regímenes antibióticos) analizaron el desenlace de cura clínica¹², cuyos resultados también fueron favorables para el grupo CAZ-AVI (71,3 % versus 37,3 %; RR=1,85; IC 95 %: 1,57 a 2,18; $p < 0,001$; $I^2=0$ %). Los cuatro estudios que fueron metaanalizados para evaluar el desenlace de recaída, tuvieron un análisis de sensibilidad ante la heterogeneidad elevada ($I^2=54$ %) del primer análisis, por lo que al extraer el estudio de Tsolaki et al, la heterogeneidad fue de un 0 %; sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el desenlace de recaída entre el grupo CAZ-AVI y sus comparadores (RR=1,06; IC 95 %: 0,57 a 1,97; $p=0,85$; $I^2=0$ %). El desenlace de nefrotoxicidad se metaanalizó en cinco estudios, evidenciándose menos eventos adversos renales en el grupo CAZ-AVI (5,5 % versus 13,7 %; RR=0,41; IC 95 %: 0,20 a 0,84; $p=0,02$; $I^2=2$ %).

Al realizar el análisis crítico con AMSTAR 2, se pudo observar que los resultados mostraron una baja confianza, principalmente, ante la falta de un protocolo que describa el método y análisis de la RS. Además, no se informó si hubo conflictos de interés sobre la fuente de financiamiento en los estudios que fueron incluidos. Del análisis del sesgo de publicación, se observa una asimetría en el *funnel plot*, sin embargo, este efecto podría ser debido al pequeño tamaño de muestra de los estudios. Con relación a la población, la información no queda clara en cuanto a si las enterobacteriales resistentes a carbapenémicos de los estudios incluidos eran productoras de enzimas tipo carbapenemasas.

Finalmente, se logró identificar el registro de dos protocolos de ECA. El ECA (NCT05258851) que tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de regímenes de CAZ-AVI en pacientes críticos con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos comparado con colistina. El estudio inició su enrolamiento el primero de junio de 2022 y tiene como fecha estimada de culminación de estudio el 30 de agosto de 2023. Actualmente, en el registro web figura en etapa de reclutamiento, y aun no se han reportado los resultados (ClinicalTrials.gov). El siguiente protocolo ECA (NCT04882085) tiene como objetivo estimar la eficacia y seguridad de CAZ-AVI frente al mejor tratamiento disponible en el tratamiento de infecciones por patógenos gramnegativos resistentes a carbapenems en adultos chinos. La fecha de inicio del

¹² Curación clínica se definió a la resolución de todos los síntomas y signos de infección.

estudio fue el 26 de agosto de 2021, mientras que la fecha esperada de término es el 12 de setiembre de 2023. Estudio con finalización de reclutamiento. Al momento, el registro web (ClinicalTrials.gov) figura como ECA activo y aun no se tiene el reporte de los resultados.


A partir del análisis precedente, se consideró los resultados de las RS de estudios observacionales para la evaluación de la certeza de la evidencia, debido a que las RS de ECA no especificaron si lo estudios evaluaron infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenems y/o productoras de carbapenemasas, por consiguiente, estos resultados tendrían una baja aplicabilidad para la presente ETS. De esta manera, valorando que las RS con MA de estudios observacionales tuvieron resultados estadísticamente significativos y una certeza de la evidencia baja, consideramos que estas RS mostraron que podría haber una diferencia estadísticamente significativa a favor de CAZ-AVI con respecto a la mortalidad a los 30 días, eventos adversos (nefrotoxicidad), así como otros desenlaces clínicos (respuesta clínica y respuesta microbiológica). Además, se destaca que la evidencia responde para la bacteriemia de los siguientes puntos de origen: ITU complicada, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía intrahospitalaria, incluida la neumonía asociada al uso de ventilación mecánica.

Basados en la información previamente descrita, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para la toma de decisión sobre CAZ-AVI: i) en EsSalud, los pacientes con infección por enterobacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas como la ITU complicada, infección intraabdominal complicada, neumonía intrahospitalaria, incluyendo neumonías asociada a ventilación mecánica, y bacteriemia son tratados según el perfil laboratorial de sensibilidad antimicrobiana, recibiendo el mejor esquema antibiótico disponible (monoterapia o terapia combinada de colistina, cefalosporinas, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas, entre otros); sin embargo, ese tipo de infecciones llevan a una resistencia antimicrobiana que genera la ausencia de alternativas de tratamiento, generando un vacío terapéutico para esta población de pacientes; ii) las GPC incluidas recomiendan el uso de CAZ-AVI como opción de tratamiento en casos de sensibilidad a este medicamento y cuando se hayan agotado previamente los esquemas antibióticos disponibles; iii) las ETS incluidas recomendaron el uso de CAZ-AVI ante opciones limitadas de antibióticos, debido a la evidencia de alta calidad y los beneficios clínicos, pero debido al impacto de costo elevado de CAZ-AVI, estas evaluaciones consideran el contexto monetario de cada país al equilibrar su reembolso y/o aprobación; iv) la evidencia proveniente de las RS con metaanálisis de ECA reportó que CAZ-AVI tuvo resultados similares respecto de otros regímenes antibióticos disponibles, no obstante, la RS de ECA no especificaron si los estudios evaluaron las enterobacterias resistentes a carbapenems, por lo que los resultados tendrían una baja aplicabilidad para la presente ETS; v) por otra parte, las RS con MA de estudios observacionales mostraron que podría haber una diferencia estadísticamente significativa a favor de CAZ-AVI en desenlaces como mortalidad a los

30 días, respuesta clínica y eventos adversos (nefrotoxicidad); vi) es importante destacar que aunque exista una certeza de la evidencia baja, el contexto de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenems que cuenten con un perfil de resistencia que conlleve a vacío terapéutico orientaría a la necesidad de contar con otras opciones de tratamiento como es el caso de CAZ-AVI. Sin embargo, es necesario restringir su uso según un perfil de susceptibilidad a este medicamento. Además, es necesario considerar que la evidencia responde para la bacteriemia de los siguientes puntos de origen: ITUc, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía intrahospitalaria incluida la neumonía asociada al uso de ventilación mecánica o bacteriemia por estos puntos de origen.





VI. CONCLUSIÓN



Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de ceftazidima-avibactam como alternativa terapéutica para pacientes adultos en el tratamiento de infecciones por enterobacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas, 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 continuidad de aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y a la evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- 
- Angles-Yanqui, E., Huaranga-Marcelo, J., Sacsquispe-Contreras, R., & Pampa-Espinoza, L. (2020). Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Revista panamericana de salud pública*, 44.
- Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. Dec 2010; 182; E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449.
- CDC, C.f.D.C.a.P. FAQs about choosing and implementing a CRE definition. 2015 Jun 29. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>
- Che, H., Wang, R., Wang, J., & Cai, Y. (2019). Ceftazidime/avibactam versus carbapenems for the treatment of infections caused by Enterobacteriaceae: A meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of antimicrobial agents*, 54(6), 809–813. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.09.007>
- 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. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02603-21>

Cortés, J. A., Leal, A. L., López, G. M., Bravo-Ojeda, J. S., Nócuca-Báez, L. C., Avila, V., ... & Valderrama-Ríos, M. C. (2021). Guía de práctica clínica para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas y el manejo de infecciones causadas por estas bacterias. *Revista de la Facultad de Medicina*, 69(3).

Dictámenes evaluación tecnológica. (2021, 9 junio). IETSI. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictámenes-evaluacion-tecnologica/inhibitor-combinations>. *Clinical Infectious Diseases*, 63(2), 234-241.

Ema. (2022, 1 agosto). ZaviCeFTA - European Medicines Agency. *European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>

FDA approves AVYCAZ® (Ceftazidime and Avibactam) for the treatment of patients with Hospital-Acquired bacterial pneumonia and Ventilator-Associated bacterial pneumonia | ABBVIE News Center. (s. f.). <https://news.abbvie.com/news/allergan-press-releases/fda-approves-avycaz-ceftazidime-and-avibactam-for-treatment-patients-with-hospital-acquired-bacterial-pneumonia-and-ventilator-associated-bacterial-pneumonia.htm>

Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Efecto de la terapia combinada adecuada sobre la mortalidad de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo debido a enterobacterias productoras de carbapenemasas (INCREMENT): un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):726-34

Goodman, K. E., Simner, P. J., Tamma, P. D., & Milstone, A. M. (2016). Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert review of anti-infective therapy*, 14(1), 95-108.

Han, R., Teng, M., Zhang, Y., Zhang, T., Wang, T., Chen, J., Li, S., Yang, B., Shi, Y., Dong, Y., & Wang, Y. (2021). Choosing Optimal Antibiotics for the Treatment of Patients Infected With Enterobacteriaceae: A Network Meta-analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *Frontiers in pharmacology*, 12, 656790. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.656790>

HAS (2016). "ZAVICEFTA (avibactam/ ceftazidime)". https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152692/en/zavicefta-avibactam/-ceftazidime

IETSI-EsSalud. 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" Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 032-

DETS-IETSI-2023. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/07/DICT.-032-DETS-2023.pdf>

IETSI-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.º 046-DETS-IETSI-2022. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/12/Dict.-46-DETS-2022.pdf>

IETSI-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.º 011-DETS-IETSI-2021. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_011_DETS_2021.pdf

Karampatakis, T., Tsergouli, K., & Lowrie, K. (2023). Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam compared to other antimicrobials for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains, a systematic review and meta-analysis. *Microbial pathogenesis*, 179, 106090. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106090>

Machuca, I., Gutierrez-Gutierrez, B., Rivera-Espinar, F., Cano, A., Gracia-Ahufinger, I., Guzman-Puche, J., ... & Torre-Cisneros, J. (2019). External validation of the INCREMENT-CPE mortality score in a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia cohort: the prognostic significance of colistin resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 54(4), 442-448.

Martínez-Martínez, L., & González-López, J. J. (2014). Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 32, 4-9.

Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., ... & Tasak, N. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629-655.

NICE. 2022. "Ceftazidime with Avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections". <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/ceftazidime-with-avibactam#guidance>

O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations.

Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tängdén, T., Bitterman, R., Bonomo, R. A., ... & Rodríguez-Baño, J. (2022). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed

by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*, 28(4), 521-547.

Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, aprobado por Resolución Ministerial N° 1361-2018/ MINSA, modificada por Resoluciones Ministeriales N° 545-2019/MINSA y N° 918-2020/MINSA

Petitorio farmacológico Essalud. (2023, 15 agosto). IETSI. <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>

Registro Sanitario Productos farmacéuticos. (s. f.). <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas>

Sabour, S., Huang, J. Y., Bhatnagar, A., Gilbert, S. E., Karlsson, M., Lonsway, D., ... & Brown, A. C. (2021). Detection and characterization of targeted carbapenem-resistant health care-associated threats: Findings from the antibiotic resistance laboratory network, 2017 to 2019. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(12), 10-1128

Secco A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Ceftazidima/avibactam en infecciones severas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 680, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

Sistema SAP - EsSalud. 2023. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Sternbach, N., Leibovici Weissman, Y., Avni, T., & Yahav, D. (2018). Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(8), 2021–2029. <https://doi.org/10.1093/jac/dky124>

Sy, C. L., Chen, P. Y., Cheng, C. W., Huang, L. J., Wang, C. H., Chang, T. H., ... & Wang, F. D. (2022). Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55(3), 359-386.

Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., Van Duin, D., & Clancy, C. J. (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*, 75(2), 187-212.

Tsolaki, V., Mantzaris, K., Mpakalis, A., Malli, E., Tsimpoukas, F., Tsirogianni, A., Papagiannitsis, C., Zygoulis, P., Papadonta, M. E., Petinaki, E., Makris, D., & Zakynthinos, E. (2020). Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(3), e02320-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02320-19>

van Duin, D., & Bonomo, R. A. (2016). Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase

Velásquez, J., Hernández, R., Pamo, O., Candiotti, M., Pinedo, Y., Sacsquispe, R., ... & Fernández, N. (2013). *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 26(4), 192-196.

Walsh T. R. (2010). Emerging carbapenemases: a global perspective. *International journal of antimicrobial agents*, 36 Suppl 3, S8-S14. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(10\)70004-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(10)70004-2)

WHO, I. (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Who*, 2017, 1-77

Yang, P., Li, Y., Wang, X., Chen, N., & Lu, X. (2023). Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 13(5), e070491. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070491>

Zeng, M., Xia, J., Zong, Z., Shi, Y., Ni, Y., Hu, F., ... & Infectious Diseases Society of Chinese Medical Education Association. (2023). Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*.



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

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

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con diagnóstico de infección por enterobacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	De 7 a 14 días. Según etiqueta del producto aprobado por DIGEMID ⁹
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento⁸	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de infección por enterobacterias* gramnegativas productoras de carbapenemasas confirmado a través de la historia clínica, reporte laboratorio (cultivo microbiológico, hemograma, entre otros). - La infección⁸ actual es causada por enterobacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas (se debe presentar en el expediente los resultados de laboratorio que confirmen a través de cultivos microbiológicos el agente patógeno, el perfil laboratorio de susceptibilidad/ resistencia antimicrobiana⁹). - El punto de origen debe ser ITU complicada, infección intraabdominal compleja, neumonía intrahospitalaria, incluida el uso de ventilación mecánica, o bacteriemia por estos puntos de origen. - Reporte de perfil de susceptibilidad a ceftazidima-avibactam, de corresponder⁹. - Ausencia de contraindicación⁶ de uso de ceftazidima-avibactam, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID⁹.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N°2	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica⁷) - Reporte laboratorio (cultivos microbiológicos de seguimiento, hemograma, otros) - Datos de la duración del tratamiento - Notificación de sospecha de reacción adversa efectos adversos registrada en el ESSI (Ítem de notificación de RAM¹⁰) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia⁷ del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la infección⁸ - Toxicidad inaceptable. - Otros según información de la etiqueta del producto.

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

⁸Enterobacterias gramnegativas para las que están indicado el uso de ceftazidima-avibactam según la etiqueta de aprobación de por la DIGEMID: *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*.

⁹Cuando se confirme o sospeche la presencia de agentes anaerobios (uso de ceftazidima-avibactam en combinación con metronidazol) o grampositivos que contribuyan al cuadro infeccioso, agregar otro agente antibacteriano.

¹⁰Pacientes que previamente haya agotado el mejor esquema antibiótico disponible en EsSalud.

⁹Disponibilidad de prueba de susceptibilidad antimicrobiana a ceftazidima-avibactam en EsSalud.

⁶Contraindicaciones: a) hipersensibilidad a los principios activos y/o alguno de los excipientes incluidos en la sección; b) hipersensibilidad a algún agente cefalosporínico; e c) hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de β -lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos)

⁷Respuesta clínica: remisión completa del cuadro clínico infeccioso

⁷El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia, siguiendo lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

⁸Progresión de la infección: empeoramiento clínico del paciente luego de 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

¹⁰El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

⁹DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

⁶RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2023	Resultado
Estrategia #1	("carbapenem resistant enterobacteriaceae"[MeSH Terms] OR "carbapenem resistan"[Title/Abstract] OR "carbapenemase produc"[Title/Abstract]) AND ("avibactam ceftazidime drug combination"[Supplementary Concept] OR "avibactam-ceftazidime"[Title/Abstract] OR "ceftazidime-avibactam"[Title/Abstract] OR "Avycaz"[Title/Abstract] OR ("ceftazidime"[MeSH Terms] OR "ceftazidim"[Title/Abstract] OR "Fortaz"[Title/Abstract] OR "Fortum"[Title/Abstract] AND ("avibactam"[Supplementary Concept] OR "avibactam"[Title/Abstract])) AND ("systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys"[Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline"[Title] OR "guide line"[Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation"[Title] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random"[Title] OR "controlled trial"[Title/Abstract] OR "control trial"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment"[Title/Abstract] OR "technology appraisal"[Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR ("Review"[Title] AND "Literature"[Title]))	49

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae] explode all trees	11
	#2 (Carbapenem resistan*):ti,ab,kw	379
	#3 (Carbapenemase produc*):ti,ab,kw	69
	#4 #1 OR #2 OR #3	418
	#5 (avibactam, ceftazidime drug combination):ti,ab,kw	38
	#6 (avibactam-ceftazidime):ti,ab,kw	17
	#7 (ceftazidime-avibactam):ti,ab,kw	81
	#8 (Avycaz):ti,ab,kw	0
	#9 #5 OR #6 OR #7 OR #8	85
	#10 MeSH descriptor: [Ceftazidime] explode all trees	513
	#11 (Ceftazidim*):ti,ab,kw	1129
	#12 (Fortaz):ti,ab,kw	1
	#13 (Fortum):ti,ab,kw	7
	#14 #10 OR #11 OR #12 OR #13	1129
	#15 (avibactam):ti,ab,kw	102
	#16 #14 AND #15	90
	#17 #9 OR #16	90
	#18 #4 AND #17	22

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2023	Resultado
Estrategia	#1 ((TS=(Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae)) OR TS=(Carbapenem resistan*)) OR TS=(Carbapenemase produc*) AND ((TS=(avibactam, ceftazidime drug combination)) OR TS=(ceftazidime-avibactam)) OR TS=(Avycaz) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* 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))	107

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (((mh:(ceftazidime)) OR (fortaz) OR (fortum)) AND (avibactam)) OR ((ceftazidime-avibactam) OR (avycaz))	13

