



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 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTOLOZANO/AZOBACTAM EN
PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E
INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR PSEUDOMONAS XDR
CON SENSIBILIDAD DEMOSTRADA A
CEFTOLOZANO/AZOBACTAM**

**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

Enero, 2019



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI- ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI- ESSALUD.
6. Anselma Victoria Pardo Villafranca – Médica Nefróloga, Centro Nacional de Salud Renal – ESSALUD.
7. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con enfermedad renal crónica e infección del tracto urinario por pseudomonas XDR con sensibilidad demostrada a ceftolozano/tazobactam. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EAU	European Association of Urology
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos
FGR	Filtrado glomerular renal
GPC	Guía de práctica clínica
ITU	Infección de tracto urinario
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
MITT	Población por intención de tratamiento modificado
mMITT	Población por intención de tratamiento modificado microbiológica
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PP	Población para análisis por protocolo
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
XDR	Extremadamente resistente o extensamente resistente

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
A. <u>ANTECEDENTES</u>	8
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	9
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS:CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM</u>	13
<u>III. METODOLOGÍA</u>	16
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	16
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	16
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	17
<u>IV. RESULTADOS</u>	18
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	19
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	21
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICAS</u>	21
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	23
iii. <u>SINOPSIS DE ESTUDIOS</u>	26
iv. <u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	27
<u>V. DISCUSIÓN</u>	31
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	35
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	37
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	38
<u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	42

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La resistencia antimicrobiana es una amenaza creciente para la salud pública mundial debido al aumento en costos médicos que genera, las estancias hospitalarias más prolongadas y el aumento de la mortalidad. *Pseudomona aeruginosa* es un bacilo aeróbio gramnegativo que se caracteriza por ser un microorganismo comúnmente resistente a los antibióticos y de ser causante de infecciones graves usualmente a nivel intrahospitalario, siendo el tercer patógeno más frecuente de infecciones del tracto urinario (ITU) intrahospitalaria después de *Escherichia coli* y *Enterococcus spp.*
- Actualmente, ceftolozano/tazobactam no se encuentra incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Cabe resaltar que existen otras alternativas del tipo antibióticos como aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) y colistina (polimixina E) para pacientes con ITU por pseudomonas. Sin embargo, los médicos especialistas sostienen que el uso de estos fármacos está asociado con nefrotoxicidad, y que, por el contrario, ceftolozano/tazobactam tendría un mejor perfil de seguridad para la población de interés.
- El objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam comparado con colistina, amikacina y gentamicina, en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (estadio 3 a 5) e infección del tracto urinario (ITU) por pseudomonas XDR con sensibilidad demostrada a ceftolozano/tazobactam, colistina, amikacina y gentamicina.
- Tras una búsqueda sistemática de literatura, se identificaron cuatro documentos: una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por la *European Urology Association*, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por el *Scottish Medicines Consortium (SMC)* y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, una sinopsis de estudio de la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III (el estudio ASPECT-cUTI). Cabe precisar que las ETS y la sinopsis basan sus recomendaciones o resultados en relación al estudio ASPECT-cUTI, que es un ensayo clínico de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam en comparación con levofloxacino en pacientes con ITU complicada o pielonefritis aguda. Debido a que a la fecha no existe un ensayo que permita responder la pregunta PICO de interés de manera directa, en el presente dictamen se incluye el estudio ASPECT-cUTI como evidencia indirecta.
- La GPC incluida no establece recomendaciones específicas para la población de interés. Sin embargo, refiere la necesidad de disponer de un cultivo de orina

para orientar la terapia según el perfil de susceptibilidad encontrado. Además, menciona que no existe evidencia para apoyar la superioridad de la eficacia de ningún agente o clase de agentes sobre otro en el caso que el microorganismo infeccioso sea susceptible a las terapias disponibles.

- Las ETS de SMC¹ y CADTH y la sinopsis de estudio de NICE señalan que los resultados del estudio ASPECT-cUTI no son generalizables a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen, incluyendo los pacientes con daño renal. Además, las ETS de SMC y CADTH señalan que, en general, la terapia con ceftolozano/tazobactam sería, en general, de mayor costo en comparación con otras alternativas disponibles para el tratamiento de ITU por pseudomonas considerando su contexto local.
- El estudio ASPECT-cUTI, fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble simulación, controlado de no inferioridad, fase III en pacientes con ITU complicada o pielonefritis aguda. Los resultados mostraron que ceftolozano/tazobactam no era inferior a levofloxacino en el desenlace compuesto de curación (curación clínica más erradicación microbiológica). Además, los perfiles de seguridad para ambos grupos fueron similares. Los hallazgos finales no incluyeron la valoración de la función renal, por lo que no fue posible evaluar los efectos de ceftolozano/tazobactam sobre la función renal.
- En relación a las limitaciones del estudio ASPECT-cUTI, la población evaluada únicamente incluyó 20 participantes con cultivo compatible con infección por *P. aeruginosa* en cada grupo de estudio, no conociéndose su perfil de resistencia (siendo la *P. aeruginosa* XDR la de interés para el presente dictamen). Además, solo el 8 % de la población total tenía enfermedad renal crónica (ERC) moderada (estadio 3) y los pacientes con ERC avanzada fueron excluidos (estadio 4). De esta forma, los resultados del estudio no son generalizables a los pacientes adultos con ITU complicada e infección por pseudomonas XDR). Otro punto a destacar es que no se contó con un comparador de interés para la pregunta PICO del presente dictamen.
- De este modo, no existen argumentos técnicos que permitan señalar un beneficio neto de ceftolozano/tazobactam, con respecto a desenlaces clínicos y microbiológicos para pacientes con daño renal con ITU por pseudomonas XDR, existiendo incertidumbre respecto a su efectividad frente a *pseudomonas* XDR, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal. Además, no se tiene certeza de la inocuidad renal del ceftolozano/tazobactam para esta población de pacientes. Asimismo, el costo del empleo de la tecnología sería

¹ SMC Advice: Documento de recomendación elaborado por SMC para el Sistema Sanitario Escocés sobre productos farmacéuticos medicamentos recientemente licenciados para uso en Escocia.

superior al de otras tecnologías disponibles actualmente en EsSalud, siendo una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad desfavorable para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro, a la fecha, existen alternativas indicadas para el tratamiento de la ITU por pseudomonas XDR, que han demostrado en el tiempo, ser efectivas para la condición de interés del presente dictamen.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de ceftolozano/tazobactam para el tratamiento de pacientes adultos con daño renal con infección del tracto urinario por pseudomonas XDR con sensibilidad demostrada al ceftolozano/tazobactam.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con enfermedad renal crónica estadio 3 a 5 e infección del tracto urinario (ITU) por *pseudomonas* XDR con sensibilidad demostrada a ceftolozano/tazobactam.

Así, el médico infectólogo Dr. Giancarlo Pérez Lazo del Servicio Medicina 1- Infectología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico ceftolozano/tazobactam no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial mostrada a continuación:

Red Prestacional Almenara

P	Varón de 90 años con ERC-IV con uropatía obstructiva e infección del tracto urinario por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR y alto riesgo de falla renal o agravamiento de la misma por colistina o aminoglucósidos.
I	Siete días de ceftolozano/tazobactam (375 mg: 250-125 mg) por vía intravenosa cada ocho horas
C	Diez a catorce días de colistina – meropenem
O	Proporción de respuesta clínica y microbiológica Seguridad: evitar nefrotoxicidad Menos riesgo de morbi-mortalidad

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a especificar la población de interés y la validación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO final

P	Paciente adulto con infección de tracto urinario por <i>pseudomonas</i> XDR con filtrado glomerular renal <60 mL/min con sensibilidad demostrada a ceftolozano/tazobactam*
I	Ceftolozano/tazobactam
C	Colistina Amikacina Gentamicina
O	Respuesta clínica Respuesta microbiológica Eventos adversos Mortalidad

*La población de estudio debe, de igual forma, presentar sensibilidad demostrada a colistina, amikacina y gentamicina

B. ASPECTOS GENERALES

Las ITU, como su nombre indica, son infecciones que pueden acontecer a cualquier nivel de las vías urinarias. Pueden ser clasificadas como leves o complicadas según la presencia o no de diferentes signos y síntomas. En el caso de las ITU complicadas, estas se definen como una infección del tracto urinario superior o inferior, en un paciente, que tiene un riesgo mayor de fracaso al tratamiento o de presentar complicaciones (Grabe, Bartoletti, and Bjerklund Johansen 2015, Gupta et al. 2011, Nicolle 2005). La incidencia acumulada del problema estaría entre un 0.5 % al 75 % dependiendo de las condiciones de base y población tales como diabéticos, mujeres posmenopáusicas, pacientes postrasplantados, pacientes con catéter urinario, embarazo, con nefrolitiasis y otros (Geerlings et al. 2000, Muller et al. 2005, Alangaden et al. 2006, Pelle et al. 2007, Papatirou et al. 2011, Burton et al. 2011). Esto hace a las ITU un problema de relevancia, debido a los condicionantes y carga de enfermedad que genera en distintas poblaciones.

Las ITU complicadas pueden progresar a sepsis, siendo esta más común de presentarse respecto a las ITU no complicadas, de ahí la importancia del diagnóstico de esta infección. Las complicaciones locales son poco frecuentes, pero incluyen abscesos renales, abscesos perinéfricos y necrosis papilar. Los factores de riesgo para una ITU complicada incluyen: anomalías funcionales y estructurales del tracto urinario, tales como: vejiga neurogénica, instrumentación u obstrucción (Grabe, Bartoletti, and Bjerklund Johansen 2015, Gupta et al. 2011, Nicolle 2005) y por otro lado, a opinión de algunos expertos, una ITU en pacientes con anomalías metabólicas como diabetes mellitus, o inmunocomprometidos, también debe ser considerada como complicada (Grabe, Bartoletti, and Bjerklund Johansen 2015, Gupta et al. 2011, Nicolle 2005).

La enfermedad renal crónica (ERC), basado en las guías del grupo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), se define como un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por alteraciones estructurales y funcionales del riñón, con diversa manifestación según la causa o causas subyacentes y la gravedad de la enfermedad y que se presenta por tres o más meses, sin distinción por la causa que la origina (Levin et al. 2013). La prevalencia global sería de 13.4 % (IC 95 %: 11.7 % – 15.1 %), en varones de 12.8 % (IC 95 %: 10.8 % - 11.9 %) y en mujeres de 14.6 % (IC 95 %: 12.7 % - 16.7 %) (Hill et al. 2016).

KDIGO clasifica la ERC en cinco estadios según el nivel de filtrado glomerular renal (FGR):

Tabla 1. Estadios según el nivel de filtrado glomerular renal

Estadio	Descripción	FGR, ml/min/1.73 m²
1	Daño renal con FG normal	≥ 90
2	Daño renal con reducción leve del FG	60 - 89
3	Reducción moderada del FG	30 - 59
4	Reducción severa del FG	15 - 29
5	Falla renal	<15 o Diálisis

FGR: filtrado glomerular renal

En Perú, la ERC sumada a la insuficiencia renal aguda representaron el 3.3 % del total de muertes en el 2012 a nivel nacional, ocupando el séptimo lugar como principal causa, y según sexo, representaron el 3.1 % de muertes en varones y 3.6 % de muertes en mujeres (Loza and Ramos 2016). En adultos mayores, la ERC representa el 3.6 % de las muertes. La tasa ajustada de mortalidad por ERC en el periodo 2006 - 2012 fue de 10.2 x 100 000 habitantes a nivel nacional, siendo que las regiones de Puno, Apurímac, Huancavelica, Cusco, Ayacucho y Moquegua presentaron las mayores tasas (Loza and Ramos 2016).

Entre las causas de ERC se tienen a la diabetes mellitus, enfermedades inmunes (nefritis lúpica, enfermedad por cambios mínimos, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa), infecciones sistémicas, neoplasias, enfermedades vasculares (aterosclerosis, hipertensión, isquemia, vasculitis), enfermedades quísticas o congénitas, nefrolitiasis, hiperplasia benigna de próstata, exposición a toxinas, trastornos tubulares renales, estenosis de la arteria renal y trasplante renal (Murphree and Thelen 2010, Levin et al. 2013).

Debido al daño que diversas medicaciones pueden causar al funcionamiento renal, KDIGO recomienda evaluar el historial del paciente además de datos demográficos y clínicos de todos los pacientes para determinar la necesidad de ajustes de la dosis renal, seleccionar la herramienta más apropiada disponible para determinar la tasa de filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina y la revisión de la medicación actual para identificar el requerimiento de ajuste de dosis (Matzke et al. 2011).

La resistencia antimicrobiana es una amenaza creciente para la salud pública mundial que requiere acciones en todos los sectores gubernamentales y de la sociedad debido al incremento en costos médicos que genera, mayores estancias hospitalarias y un incremento de la mortalidad (World Health Organization 2018). La causa del incremento de la resistencia antimicrobiana estaría en el uso inadecuado y uso excesivo de antibióticos, así como medidas inadecuadas de control y prevención de infecciones. En mayo de 2015, la *World Health Assembly* adoptó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, enfocado a mejorar la conciencia y la comprensión de la resistencia antimicrobiana; reducir la incidencia de infecciones a través de medidas efectivas de saneamiento, higiene y prevención de infecciones; optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal; y desarrollar un modelo económico para una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, herramientas de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones (World Health Organization 2017). El sistema sanitario de los países debe afrontar el problema de la resistencia sanitaria desde el personal de salud, prescribiendo solo antibióticos cuando sean necesarios y su uso este acorde a las recomendaciones actuales de las GPC, y desde los decisores en salud, estableciendo un sólido plan de acción frente al problema, fortaleciendo políticas sobre el uso de antimicrobianos y promoviendo el uso y descarte adecuado de los productos farmacéuticos (World Health Organization 2018).

Los antibióticos representan el 21 % de los medicamentos inapropiadamente recetados a pacientes de edad avanzada con enfermedad renal crónica (Jones and Bhandari 2013). Los antibióticos orales en pacientes con ERC son comúnmente administrados en dosis erróneas (Santra et al. 2015, Farag et al. 2014). Para pacientes críticos, se recomiendan consideraciones generales para el uso de antibióticos en áreas de cuidados críticos tales como indicar la dosis apropiada en el momento indicado, considerar cambios fisiopatológicos del paciente al momento de seleccionar antibióticos y la dosis a administrar. Para lograr concentraciones inhibitorias con el antibiótico, se debe tener en cuenta los cambios en el volumen de distribución y como estos afectan al nivel de concentración alcanzable del producto, además de tener presente consideraciones en cuanto al volumen de distribución y unión a proteínas del medicamento según el antibiótico sea hidrofílico (betalactámicos, glucopéptidos y aminoglucósidos) o lipofílicos (macrólidos, fluoroquinolonas, rifampicina y linezolid) (McKenzie 2011).

Sobre el espectro de patógenos que causan infección en las ITU complicadas, este es más diverso que el de la ITU no complicada. *Escherichia coli* es el patógeno más común seguido de otras bacterias Gram negativas entéricas. Otras bacterias incluyen especies de *pseudomonas* y organismos Gram positivos como enterococos y estafilococos (Czaja et al. 2007, Nicolle 2001). *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo aerobio gramnegativo diagnosticado en diversas infecciones. El estudio de *P. aeruginosa* es de relevancia al ser un microorganismo comúnmente resistente a antibióticos y por causar infecciones intrahospitalarias severas, las cuales tienen una mayor mortalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Según información del *National Healthcare Safety Network* de los Estados Unidos de 2011 a 2014, *P. aeruginosa* fue la sexta causa más común de infecciones adquiridas en el hospital en general (7.3 %), la segunda causa más común de neumonía asociada al ventilador (16.5 %) y la quinta causa más común de infecciones en el sitio quirúrgico (5.7 %) en EEUU. La infección por *P. aeruginosa* fue la tercera causa más común de infecciones del tracto urinario asociadas con catéter (10.3 %) (Weiner et al. 2016).

Las ITU causadas por *P. aeruginosa* suelen ser de adquisición intrahospitalaria, los casos de infección por *P. aeruginosa* adquirida en la comunidad son menos comunes y por lo general se presentan en pacientes con algún factor predisponente (Souha S Kanj and Daniel J Sexton 2017). *P. aeruginosa* es el tercer patógeno más común de ITU intrahospitalaria después de *Escherichia coli* y *Enterococcus spp*, ocurren sobre todo en pacientes con defensas disminuidas y en aquellos que han tenido instrumentación reciente del tracto urinario o uso de catéteres urinarios de forma permanente. Otros factores de riesgo identificados para la ITU por *P. aeruginosa* adquirida en el hospital incluyen el sexo masculino, hospitalización prolongada previa a la ITU, y el uso previo de penicilinas, cefalosporinas de tercera generación, carbapenems, aminoglucósidos y vancomicina (Suman, Varghese, and Jolly 2005). La ITU puede ocurrir ya sea por infección ascendente o por diseminación hematológica desde una fuente distante de infección primaria. En casos de diseminación hematológica, pueden producirse infartos renales por invasión bacteriana de vasos sanguíneos medianos y pequeños (Carpenito and Kurtz 2002).

Clínicamente, las infecciones urinarias por *P. aeruginosa* son similares a las infecciones causadas por otros patógenos. Los signos y síntomas típicos incluyen: disuria, frecuencia, urgencia, dolor suprapúbico y/o hematuria con cistitis y fiebre, escalofríos y dolor en los flancos. Puede presentarse también pielonefritis. Es característico que en las ITU graves por *P. aeruginosa*, se pueden presentar ulceraciones en la mucosa de la vejiga, los uréteres y la pelvis renal, a partir de lo cual puede producirse obstrucción o sangrado. Adicionalmente, aunque rara vez, los pacientes con ITU por *P. aeruginosa* pueden tener orina de color verde (Carpenito and Kurtz 2002).

El diagnóstico de ITU por *P. aeruginosa* es similar al de ITU causadas por otros organismos. Para pacientes con un catéter de vejiga permanente, el aislamiento de *P.*

aeruginosa de la orina no es necesariamente indicativo de una ITU, siendo la presencia de síntomas consistentes útil para determinar si hay infección y se debe administrar antibióticos.

El tratamiento de la ITU por *P. aeruginosa* requiere la administración de antibióticos, así como la corrección de cualquier obstrucción y/o la extracción de un catéter permanente. Para la elección del antimicrobiano ideal para la terapia se debe contar con datos de susceptibilidad obtenida por cultivo. Se señala que cualquier antibiótico antipseudomónico al que sea susceptible el aislamiento obtenido con el cultivo debería ser efectivo para tratar la infección. En EsSalud, existe antimicrobianos como los aminoglucósidos (amikacina y gentamicina en ampolla) y colistina en ampolla dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud que presenta acción farmacológica frente a infecciones por *P. aeruginosa*. Sin embargo, parte de la población afectada por ITU complicada presenta adicionalmente daño renal, y siendo que la prescripción de antimicrobianos, incluso según el perfil de sensibilidad del microorganismo, presenta una potencial nefrotoxicidad, es de relevancia la evaluación de la eficacia y seguridad de los antimicrobianos en pacientes que presentan condiciones particulares, como el daño renal, en búsqueda del mayor beneficio para el paciente con este tipo de infección. (Wargo and Edwards 2014, Javan, Shokouhi, and Sahraei 2015).

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con enfermedad renal crónica e infección del tracto urinario por pseudomonas XDR con sensibilidad demostrada a ceftolozano/tazobactam, amikacina, gentamicina y colistina.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM

Ceftolozano/tazobactam (Zerbaxa®, Merck & Co.) es un producto farmacéutico de combinación que incluye un antibiótico cefalosporina de quinta generación (ceftolozano) y un inhibidor de beta-lactamasa (tazobactam), indicado para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos susceptibles al antibiótico. Ceftolozano ejerce su actividad bactericida uniéndose a proteínas de unión a penicilinas (PBP), lo que produce inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y posterior muerte celular. Tazobactam es un beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas que actúa como inhibidor de beta-lactamasas de clase molecular A, incluyendo las enzimas CTX-M, SHV y TEM (EMA 2015).

Ceftolozano/Tazobactam fue aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos de América (Food and Drug Administration, FDA), en 2014, para el

tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales en conjunto a metronidazol, y para infecciones complicadas de tracto urinario, incluyendo pielonefritis. Zerbaxa® estaría indicado para ITU complicada y pielonefritis causada por los siguientes microorganismos Gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa* (FDA 2014). La Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), aprueba el uso ceftolozano/tazobactam, en 2015, para el tratamiento de pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda, e infecciones del tracto urinario complicadas (EMA 2015).

Cada vial de ZERBAXA contiene sulfato de ceftolozano equivalente a 1 g de ceftolozano y tazobactam sódico equivalente a 0.5 g de tazobactam. Tras la reconstitución con 10 ml de diluyente, el volumen total de la solución en el vial es de 11.4 ml, que contiene 88 mg/ml de ceftolozano y 44 mg/ml de tazobactam. Para pacientes adultos con ITU complicada y pielonefritis, la dosis de ceftolozano/tazobactam es de 1.5 g (ceftolozano 1 g / tazobactam 0.5 g) cada 8 horas a ser administrado durante una hora por un periodo de tratamiento de 7 días, siempre que el aclaramiento de creatinina del paciente sea mayor de 50 mL/min. En caso de que el aclaramiento de creatinina sea menor de 50 mL/min, la dosis de ceftolozano/tazobactam debe reajustarse según la siguiente especificación (EMA 2015, FDA 2014):

Tabla 2. Dosis recomendada de ceftolozano/tazobactam

Aclaramiento de creatinina estimado (ml/min)	Pauta posológica de Zerbaxa (ceftolozano/tazobactam) recomendada
De 30 a 50	500 mg ceftolozano/250 mg tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas
De 15 a 29	250 mg ceftolozano/125 mg tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas
< 15; Enfermedad renal terminal en hemodiálisis	Una única dosis de carga de 500 mg ceftolozano/250 mg tazobactam, seguida 8 horas más tarde de una dosis de mantenimiento de 100 mg ceftolozano/50 mg tazobactam administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento. Para hemodiálisis: administrar la dosis lo antes posible después de finalizar la hemodiálisis

La eliminación de ceftolozano/tazobactam es por vía renal. La FDA menciona dentro de las alertas y precauciones, que en un análisis de subgrupo de pacientes con

aclareamiento de creatinina de 30 a 50 ml/min comparado a pacientes con aclareamiento mayor a 50 ml/min, los primeros presentan una menor curación clínica. Por ello, recomiendan como necesario el monitoreo diario de pacientes con cambios en la función renal y el ajuste de la dosis (FDA 2014). Así, la EMA adiciona a lo mencionado que ceftolozano/tazobactam produciría una disminución de la función renal (EMA 2015).

Ceftolozano/tazobactam no se encuentra incluido en el Petitorio farmacológico de EsSalud. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó la comercialización de dos presentaciones de este producto para administración intravenosa, ambas hasta el 31 de agosto de 2022 (DIGEMID 2018):

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes para Ceftolozano/tazobactam

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Condición de venta
EE05239	ZERBAXA 1000 mg + 500 mg	Polvo para solución para perfusión	MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.	Receta médica
EE05240	ZERBAXA 1000 mg + 500 mg	Polvo para solución para perfusión	MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.	Receta médica

En la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), no se reporta precio de referencia para ZERBAXA, por lo cual no es posible establecer el costo total del tratamiento. Como referencia, el portal Kairos reporta que, para la República Argentina, el precio del producto en moneda local sería de \$ 29 095.80 pesos por 10 ampollas, lo que al cambio de moneda a soles (tipo de cambio: 1 peso argentino = 0.09 soles peruanos), para el 17 de octubre del 2018, representaría S/ 267.92 por ampolla. Esto representaría un costo de S/ 5 626.30 por terapia completa de siete días con ZERBAXA por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en estadio 3 a 5, e infección de tracto urinario por pseudomonas XDR con sensibilidad demostrada a ceftolozano/tazobactam. Se incluyeron documentos en inglés y español.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de GPC y ETS. Posteriormente, de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados). Para ello, se realizó una búsqueda dentro de páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)* y páginas web de organizaciones internacionales en nefrología y enfermedades infecciosas.

Posteriormente, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: *PubMed*, *MEDLINE* vía *OVID*, *EMBASE*, *Web of Science* (Colección principal), *Scopus*, *Cochrane Library* y *LILACS*. Se priorizó a evidencia proveniente de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Finalmente, se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov* y en *PROSPERO* (Centre for Reviews and Dissemination-CRD), para poder identificar ensayos clínicos o revisiones sistemáticas en curso, respectivamente, que no hayan sido publicados o para complementar información sobre ensayos clínicos incluidos en el presente dictamen.

D. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información a emplearse para responder a la pregunta PICO, las búsquedas en bases de datos incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Para ello, se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos. Estas estrategias se desarrollaron acordes a cada una de las bases de datos bibliográficas elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsquedas empleadas y los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica empleada se describen en las Tablas 1 a 8 del Material Suplementario.

E. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

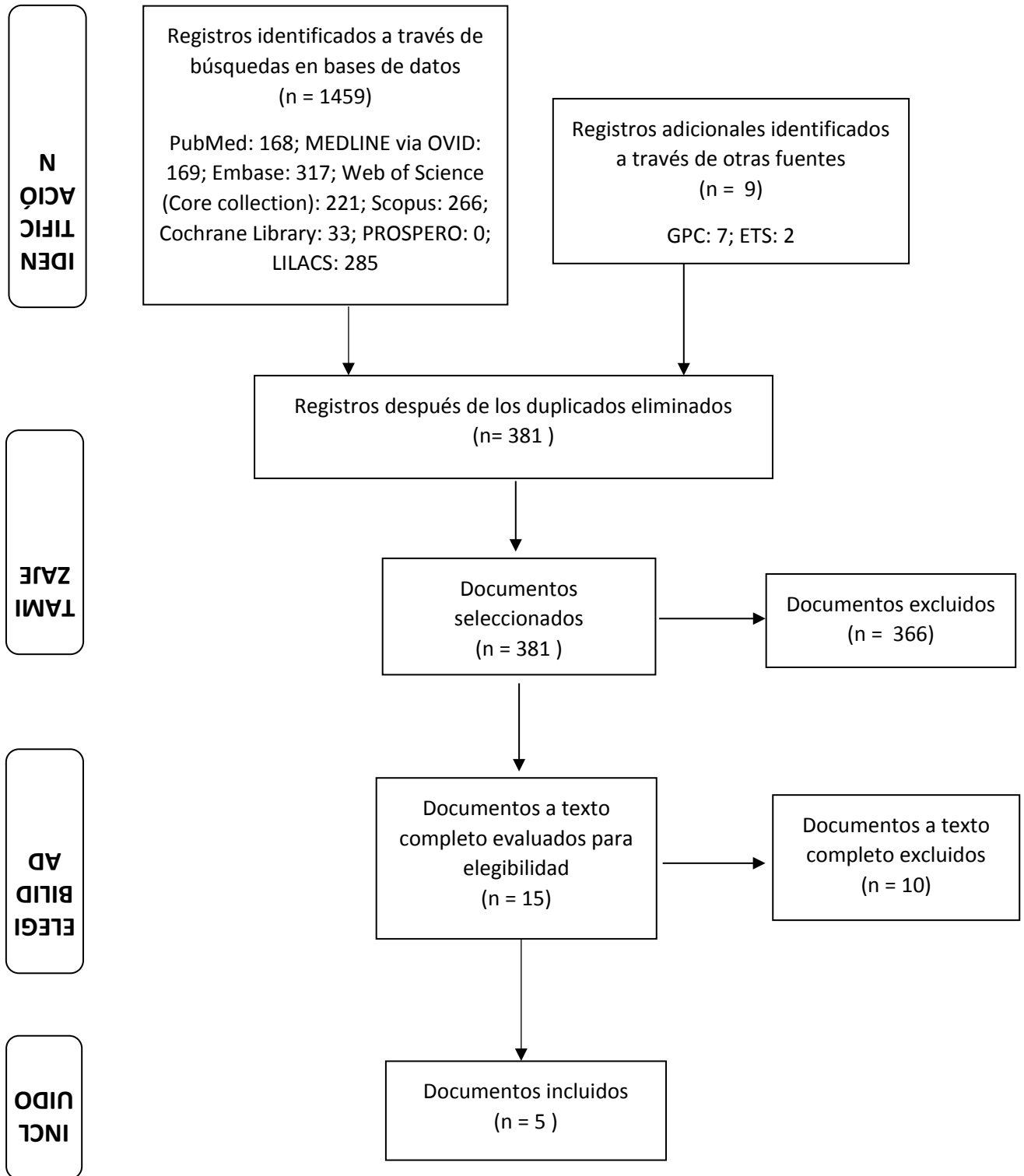
Se seleccionaron GPC, ETS, meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO.

Sobre las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas y basadas en evidencia que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones, de preferencia de instituciones o grupos relevantes para el tema evaluado. Para las ETS, se incluyeron las que brindaran recomendaciones útiles sobre el uso de la tecnología evaluada en este dictamen. Para ambos casos, se seleccionó los documentos que respondieran directamente o indirectamente a la pregunta PICO de interés.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI. Esta fase permitió preseleccionar estudios a incluir y los que requerían una revisión más extensa para decidir su inclusión. En la segunda fase se aplicó los criterios de elegibilidad posterior a la lectura del texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según tipo de evidencia revisada.

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- European Association of Urology. Urological Infections (European Association of Urology 2018).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes GPC no fueron incluidas a lectura de texto completo debido a que no aportaron información sobre el manejo de pacientes adultos con enfermedad renal crónica que presentaban una ITU por pseudomonas XDR.

- NICE. Urinary tract infections in adults (NICE 2015).
- NICE. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing (NICE 2018b).
- NICE. Pyelonephritis (acute) : antimicrobial prescribing (NICE 2018a).
- International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases (Gupta et al. 2011).
- Yasuda et al., 2011 - Japanese guideline for clinical research of antimicrobial agents on urogenital infections: Second edition (Yasuda et al. 2011).
- Dawson et al., 2011 - Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women (Dason, Dason, and Kapoor 2011).

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Scottish Medicines Consortium. Ceftolozane/tazobactam 1g/0.5g powder for concentrate for solution for infusion (Zerbaxa®). SMC No. (1146/16) (Scottish Medicines Consortium 2016).

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ceftolozane and Tazobactam for the Treatment of Bacterial Infections: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines (CADTH 2016).

Revisiones sistemáticas (RS):

No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Sinopsis de estudios

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE Guidance – Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam (NICE 2016).

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El siguiente ensayo clínico incluido para el presente dictamen aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés al no incluir específicamente a la población ni tampoco emplear los comparadores de interés para el presente dictamen.

- Wagenlehner et al., 2015 - Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI) (Wagenlehner et al. 2015).

Ensayos clínicos registrados en el portal ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov):

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. Patrocinador: Cubist Pharmaceuticals LLC (ClinicalTrials.gov 2017).

Este reporte incluye la información comunicada a clinicaltrials.gov por parte de los autores del estudio ASPECT-cUTI (incluido como ECA para fines de este dictamen). No se incluyó la información reportada en este portal debido a que no aportó información que no estuviera ya disponible en el artículo publicado y en el suplemento del mismo.

F. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICAS

European Association of urology. Urological Infections (European Association of Urology 2018)

La GPC sobre infecciones urológicas, elaborada por la Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés) brinda recomendaciones para la prevención y tratamiento de pacientes con ITU o infecciones de glándulas accesorias masculinas. Para ello, la GPC basa sus recomendaciones en una revisión de la literatura disponible en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y la biblioteca Cochrane entre el período de 1880 y el 01 de febrero del 2017, y la opinión de un panel multidisciplinario de expertos urólogos en el área, y de médicos infectólogos. El nivel de evidencia es reportado según las categorías propuestas por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Phillips et al. 1998). El panel de expertos fue el encargado de establecer el grado de recomendación: fuerte, moderada y débil.

Niveles de evidencia según Oxford Centre for evidence-base medicine.

Nivel de evidenci a	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica (“todos o ninguno”)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad
2c	Outcomes research, estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad
3b	Estudio de casos y controles
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la

	fisiología, <i>bench research</i> o <i>first principles</i>
--	---

Las recomendaciones generales de la GPC son la realización de uroanálisis y cultivos de orina en caso de sospecha de ITU a distinto nivel (recomendación fuerte). En relación a la tecnología de interés, la GPC señala que para diagnósticos de pielonefritis no complicada o de urosepsis, se sugiere al ceftolozano/tazobactam dentro del listado de fármacos disponibles de uso. EAU señala que en ITU complicadas, el espectro de bacterias que puede causarla es amplio y es más probable que las bacterias muestren resistencia a los antimicrobianos, particularmente cuando está resistencia proviene de terapias previas. Por ello, menciona que el tratamiento empírico, siempre que sea posible, debe ser reemplazado por una terapia ajustada al microorganismo infeccioso identificado en el cultivo de orina. Menciona además que no existe evidencia para apoyar la superioridad de ningún antimicrobiano o de algún grupo de antimicrobianos sobre otro en el caso de que el organismo infeccioso sea susceptible a diferentes fármacos.

Entre las alternativas de tratamiento, para ITU complicadas, la guía europea señala terapia empírica si la resistencia local es suficientemente baja. Las fluoroquinolonas, aminopenicilinas combinadas con un inhibidor de beta-lactamasa, cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo, cefotaxima o ceftriaxona), aminoglucósidos y cotrimoxazol serían alternativas. Para fracasos, menos de tres días de tratamiento o infección clínicamente severa, se debería emplear un antibiótico de amplio espectro activo contra *Pseudomonas*, siendo opciones las fluoroquinolonas, piperacilina más un inhibidor de beta-lactamasa, cefalosporinas de tercera o mayor generación y carbapenems con o sin un aminoglucósido. Estas recomendaciones aplicarían a su vez para pielonefritis agudas severas o complicadas. Una vez iniciada la terapia en pacientes con ITU o pielonefritis severas o complicadas, en caso de mejoraría con algunos días de terapia intravenosa, se debería pasar a vía oral.

La GPC de la EAU considera a ceftolozano y a los comparadores de interés (amikacina, gentamicina) como posibilidad de tratamiento para pacientes con ITU complicada. Sin embargo, no brinda recomendaciones específicas sobre el manejo de pacientes adultos con ITU complicada causada por *pseudomonas* o para pacientes adultos con daño renal crónico establecido. De esta forma, la recomendación general de EAU es brindar terapia antimicrobiana al paciente según la sensibilidad del microorganismo obtenida en el urocultivo.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Scottish Medicines Consortium. Ceftolozano/tazobactam 1g/0.5g powder for concentrate for solution for infusion (Zerbaxa®). SMC No. (1146/16).(Scottish Medicines Consortium 2016)

Scottish Medicines Consortium (SMC) realizó un documento de recomendación (SMC Advice) sobre la eficacia, seguridad y costo/efectividad de ceftolozano/tazobactam a solicitud del fabricante del producto farmacéutico, se incluyen dos estudios: ASPECT-clAI (para uso en infecciones intraabdominales complicadas) y ASPECT-cUTI (para uso en ITU complicadas o pielonefritis). La SMC señala que estos dos estudios fueron presentados por el fabricante para la obtención de la autorización de uso de producto en el mercado. Debido a que la población de interés del presente dictamen son pacientes con ITU complicada por infección por pseudomonas XDR, únicamente se consideró lo que fue evaluado por la agencia para el estudio ASPECT-cUTI (incluido como evidencia principal en este dictamen). Como conclusión, SMC no recomienda el uso de ceftolozano/tazobactam para el sistema sanitario escocés debido a que no se presentó beneficios clínicos suficientemente sólidos en relación al costo de la tecnología.

En resumen, SMC destaca que en el estudio ASPECT-cUTI se empleó ceftolozano/tazobactam bajo una base empírica, es decir, sin tener resultados de cultivo previo para determinar el patrón de resistencia antimicrobiana. El uso propuesto por el fabricante para la inclusión de ceftolozano/tazobactam dentro del sistema de salud escocés estaría en el escenario de pacientes que demuestren resistencia terapias con otros antibióticos usados de forma convencional y que posteriormente con el resultado de cultivos de orina, demuestren sensibilidad a ceftolozano/tazobactam.

La ETS señala además que, entre los participantes, la mayoría tenía pielonefritis como diagnóstico, siendo esto un punto importante a considerar debido a que la EMA ha señalado previamente que los pacientes con este diagnóstico no suelen requerir terapia parenteral y que en caso se estudie pacientes con pielonefritis e ITU, el análisis debería estratificar según el tipo de diagnóstico. Esta situación no se presentó en el estudio pivotal al presentar el 82 % de participantes, con diagnóstico de pielonefritis. Además, los pacientes con pielonefritis eran más jóvenes, en mayor proporción mujeres y tenían una mejor función renal comparado con los pacientes con ITU.

Sobre la evidencia comparativa en economía de la salud, salvo un escenario en el que se trata al paciente con ciprofloxacino cada 8 horas por 21 días para una ITU complicada o pielonefritis, en los demás escenarios (incluyendo ciprofloxacino cada 12 horas, o el uso de levofloxacino o piperacilina/tazobactam), el uso de ceftolozano/tazobactam incrementa el costo de la terapia entre £906 a £1 140. SMC señala que existen debilidades en la evidencia como incluyendo el uso de

ceftolozano/tazobactam como terapia de inicio y no como es propuesto para su uso en el sistema sanitario escocés (para un escenario de resistencia a la terapia con otros antibióticos de uso más convencional para las ITU complicada), además del incremento del costo que generaría el uso de ceftolozano/tazobactam. De esta forma, no se logró demostrar un escenario económico favorable en su uso en comparación con otros antibióticos indicados para ITU complicada. Cabe precisar que estos costos son correspondientes al sistema sanitario escocés, no siendo directamente extrapolables para EsSalud.

De esta forma, SMC señala que al momento de evaluar la tecnología por solicitud de la compañía fabricante, encuentra que el costo de la terapia con ceftolozano/tazobactam en relación a los beneficios clínicos que aportaría el uso del producto no son suficientes, considerando que la información clínica no es lo suficientemente robusta para recomendar su uso.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ceftolozane and Tazobactam for the Treatment of Bacterial Infections: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines (CADTH 2016)

CADTH realizó esta ETS debido a la introducción de ceftolozano/tazobactam en el sistema sanitario canadiense. El objetivo del documento fue, a través de la evidencia, evaluar la utilidad del uso y posible espacio terapéutico dentro del amplio grupo de fármacos antimicrobianos disponibles en su contexto sanitario. La agencia evaluó la tecnología de interés en relación a su eficacia, costo-efectividad y en base a recomendaciones por parte de guías clínicas basadas en la evidencia que evalúen el uso de ceftolozano/tazobactam. CADTH señala que la evidencia sobre el uso de ceftolozano/tazobactam tienen limitaciones para ser generalizable a toda la población de pacientes con ITU complicada, señalando que su uso debe ser evaluado según el perfil de susceptibilidad del paciente.

Como evidencia, CADTH menciona dos ensayos clínicos y un análisis de subgrupos para cada ensayo clínico. En cuanto a los ECA, el primero incluyó pacientes con infección intraabdominal y el segundo, pacientes con ITU y pielonefritis (estudio ASPECT-cUTI, incluido como evidencia principal en este dictamen). Para fines del dictamen, solo se reporta lo mencionado por la agencia sobre uso de ceftolozano/tazobactam en su análisis del estudio ASPECT-cUTI.

En cuanto al estudio ASPECT-cUTI, a manera de resumen, señala que se demostró la no inferioridad de ceftolozano/tazobactam intravenoso comparado con levofloxacino intravenoso para el tratamiento de pacientes con ITU y pielonefritis. La curación clínica fue alta en ambos grupos de pacientes y los eventos adversos, y sus tipos, fueron reportados en frecuencia similar en ambos grupos.

Sobre las limitaciones del estudio ASPECT-cUTI, CADTH señala que la principal es la relacionada a la validez externa del estudio y con ello la generabilidad de los resultados, debido a que los pacientes incluidos en el estudio no son representativos de todos los pacientes con ITU. Esto debido a que la mayor parte de los participantes eran mujeres menores de 65 años, siendo que las ITU complicadas acontecen en pacientes varones y mujeres de distinta edad, y considerando que las ITU en varones suelen ser complicadas, los resultados se deben tomar con cautela para esta población. El estudio no menciona cuantos pacientes fueron invitados a participar en el estudio, únicamente, reporta cuantos participantes fueron incluidos. De la misma forma, si bien se menciona los patógenos en la línea de base, su distribución entre los grupos no fue reportada. Sobre el margen para la no inferioridad, CADTH menciona que el estudio no especifica el motivo o justificación clínica de establecerlo en -10 %.

CADTH, menciona además, que el análisis de subgrupos, que evaluó las tasas de curación clínica en pacientes con o sin patógenos resistentes a levofloxacino, mostró que entre los pacientes con patógenos resistentes a levofloxacino al inicio del estudio, el desenlace compuesto de curación fue significativamente mayor en el grupo de ceftolozano/tazobactam comparado con el grupo de levofloxacino, igual para la curación clínica y la erradicación microbiológica, las cuáles también fueron significativamente mayores con ceftolozano/ tazobactam que con levofloxacino. Estos resultados estarían parcialmente condicionados a que la inclusión de pacientes con patógenos resistentes a levofloxacino lo que los haría menos propensos a responder al tratamiento comparador.

Sobre la costo-efectividad, la agencia menciona no haber encontrado evidencia útil para responder a este punto propuesto en su evaluación. De igual forma, la agencia menciona no haber evidencia en guías de práctica clínicas sobre el espacio terapéutico para ceftolozano/tazobactam.

Como conclusiones por parte de CADTH, menciona que únicamente un estudio (ASPECT-cUTI) evaluó la utilidad de ceftolozano/tazobactam en pacientes con ITU complicada, siendo esta tecnología no inferior que levofloxacino en el tratamiento de esta población de pacientes, aunque se presenta limitaciones para la generalización de los resultados a todos los pacientes con ITU complicada (incluyendo pacientes con daño renal crónico y ancianos). Teniendo presente que ceftolozano/tazobactam está aprobado para su uso en pacientes con ITU complicada y pielonefritis en el sistema sanitario canadiense, la agencia mencionó que es necesario conocer o tener la alta sospecha de susceptibilidad del microorganismo causante de la infección ante ceftolozano/tazobactam, para la elección de esta tecnología como terapia en ITU complicada.

iii. SINOPSIS DE ESTUDIOS

NICE Guidance – Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam (NICE 2016)

En esta sinopsis, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) realizó una evaluación de la mejor evidencia sobre ceftolozano/tazobactam para ITU complicadas al ser un nuevo producto farmacéutico aprobado para el tratamiento de ITU en infecciones serias por microorganismos resistentes. NICE destaca que, a la fecha, no se tiene evidencia que favorezca a algún grupo específico de antibióticos sobre otros en pacientes con ITU, tal como es señalado por la EAU. También menciona que, en caso de que el microorganismo causante de la infección presente sensibilidad, la terapia debe ser guiada por la sensibilidad obtenida en el cultivo de orina.

NICE señala que la frecuencia de infecciones urinarias complicadas por la producción de beta-lactamasa está en incremento. La evidencia analizada por NICE para la evaluación de esta tecnología fue el estudio ASPECT-cUTI, que es un ECA fase III de no inferioridad que compara al ceftolozano/tazobactam con levofloxacino intravenoso para pacientes con ITU complicada y pielonefritis. NICE señala que el fabricante establece que el producto de interés en evaluación tendría un uso bajo debido a su requerimiento de contar con un cultivo que demuestre susceptibilidad a este fármaco antes de poderse indicar su uso.

En la evaluación del estudio ASPECT-cUTI, la agencia señala que los autores del ECA mencionan que el estudio muestra resultados sobre ceftolozano/tazobactam y su espectro de actividad contra la beta-lactamasa producidas *E. coli*, y que los resultados de ASPECT-cUTI confirman lo reportado previamente en estudios *in vitro* sobre la actividad de ceftolozano/tazobactam contra *P. aeruginosa*, microorganismos que suelen presentar resistencia a múltiples fármacos. Sin embargo, la agencia menciona que debido a la baja incidencia de *P. aeruginosa* en participantes del estudio ASPECT-cUTI, los análisis estadísticos reportaron resultados no significativos, posiblemente por poca potencia estadística.

NICE menciona que el estudio ASPECT-cUTI presenta limitaciones, como considerar como inclusión que los participantes requirieran antibióticos por vía intravenosa, lo que los catalogaría de tener una infección grave. Sin embargo, la evaluación de la gravedad de la infección y síntomas (tales como los biomarcadores diagnósticos sistémicos de laboratorio) no fue reportada. Además, menciona que el estudio incluye principalmente mujeres de raza blanca, y que solo una cuarta parte de los participantes eran adultos mayores, y que menos del 8 % tenían algún tipo de afectación renal. Estas consideraciones afectarían la generalización de los resultados a hombres y personas con afectación renal.

Además, señala que, para su medio, el tratamiento con ceftolozano/tazobactam generaría el costo de £ 1 407.63 sin incluir el impuesto sobre el valor agregado y que el costo de dar terapia con ceftolozano/tazobactam supera al de otros fármacos intravenosos usados comúnmente para ITU y pielonefritis aguda como levofloxacino 500 mg (£175.70), piperacilina/tazobactam 4 g/0.5 g (£318.57), cefotaxima 2 -12 g (£59.99–£359.94), cefuroxima 1.5 g (£98.70), ceftazidima 1-2g (£110.88–£332.64), ceftriaxona 1–2 g (£67.06–£134.26), ciprofloxacino 400 mg (£319.90–£479.85), meropenem 0.5-1 g (£168.00–£336.00) y gentamicina 3-6 mg/kg (£21.00–£42.00). Se debe precisar que estos costos son correspondientes al sistema sanitario del Reino Unido, no siendo directamente extrapolables para el contexto de EsSalud.

De esta forma, NICE señala que, en cuanto a la relevancia de esta tecnología para su programa de guías (programa que elabora documentos con recomendaciones basadas en la evidencia científica para la prevención y manejo de distintas condiciones en salud), ceftolozano/tazobactam no sería una tecnología apropiada para una evaluación de tecnología por parte de la agencia y que, a la fecha, no se planea realizar esta evaluación en cualquier otro programa de NICE.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS

Este ensayo clínico se ha incluido como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del dictamen, ya que no incluye específicamente a la población de interés ni tampoco emplea los comparadores de interés del presente dictamen.

Wagenlehner et al., 2015 - Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). ClinicalTrials.gov, number NCT01345929 (Wagenlehner et al. 2015)

ASPECT-cUTI fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble simulación, controlado de no inferioridad, fase III en pacientes adultos con ITU complicada o pielonefritis aguda. El estudio ASPECT-cUTI reclutó adultos con piuria y diagnóstico de pielonefritis o ITU complicadas ingresados al hospital para recibir tratamiento con antibióticos por vía intravenosa y que tenían una muestra de cultivo de orina en las 36 horas anteriores al inicio del tratamiento farmacológico del estudio. El estudio fue financiado por Cubist Pharmaceuticals LLC, compañía farmacéutica productora de Zerbaxa® (ceftolozano/tazobactam).

Para determinar pielonefritis, el estudio consideró al menos dos de los siguientes síntomas: fiebre (temperatura oral > 38° C) acompañada de rigores, escalofríos o calor; dolor de costado; ángulo costovertebral o sensibilidad suprapúbica en el examen físico; o náuseas o vómitos. Como ITU complicada, consideró los síntomas anteriores

más dolor suprapúbico, disuria, frecuencia urinaria o urgencia, y al menos uno de los siguientes: sexo masculino con retención urinaria, catéter urinario permanente, uropatía obstructiva actual, cualquier anatomía funcional o anatómica y anomalía del tracto urogenital (Wagenlehner et al. 2015).

El estudio excluyó participantes con infecciones concomitantes que requirieron tratamiento con medicamentos no evaluados en el estudio que tuvieran actividad gramnegativa, o una infección al inicio del estudio que el investigador considerara que requiriera más de 7 días de tratamiento. Además, se excluyeron participantes con compromiso inmunológico subyacente, en terapia inmunosupresora, participantes con enfermedad severa o rápidamente progresiva como shock séptico, y aquellos que no se esperara que sobrevivan al período de estudio de 4 a 5 semanas. También se excluyeron pacientes adultos con enfermedad renal avanzada (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) y anomalías de laboratorio significativas.

Los participantes provinieron de 135 centros de alrededor del mundo, siendo el 75 % situados en Europa. En total, 1 083 pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de estudio, en una proporción de 1: 1, y estratificados por sitio de estudio. Los grupos evaluados fueron: 1. Ceftolozano/tazobactam 1.5 g intravenoso cada ocho horas por siete días de tratamiento. 2. Levofloxacino 750 mg intravenoso una vez al día por siete días de tratamiento. Se señala que las dosis se ajustaron según lo requerido para la insuficiencia renal. Del total de personas incluidas, 543 fueron asignadas al grupo de ceftolozano/tazobactam y 540 al grupo de levofloxacino. Como características de los participantes, estos tenían un promedio de edad de 49 años, el 85.4 % fueron de raza blanca y 82 % tenían diagnóstico de pielonefritis aguda y el 18 % de ITU baja complicada. Sobre la función renal, 62 participantes (7.6 %) tenían insuficiencia renal moderada o renal (n=52 para moderada y n=4 para avanzada). El 199/800 (24.9 %) de participantes tenían 65 años o más. Sobre las bacterias aisladas en los cultivos al inicio del estudio, estas fueron *E. coli* en 546 (79 %), *K. pneumoniae* en 48 (7.3 %) y *P. mirabilis* en 21 (3 %) y *P. aeruginosa* 19 (2.9 %). Alrededor del 97 % de las infecciones fueron monomicrobianas.

La población por intención de tratamiento modificado (MITT) se definió como a todos los participantes previamente aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Es decir, el estudio no reportó resultados según población por intención de tratamiento según la aleatorización inicial de los participantes. La población MITT microbiológica (mMITT) fue definida por todos los participantes del estudio con crecimiento de 1 o 2 patógenos de referencia (de al menos 10⁵ unidades formadoras de colonias por mL en el cultivo de orina). Estos representaron 398 en el grupo de ceftolozano/tazobactam y 402 en el de levofloxacino (bajo la aleatorización original, se habían seleccionado 534 para ambos grupos de estudio). Cabe destacar que de la población mMITT del estudio, únicamente 20 en cada grupo tuvieron cultivo compatible con infección por *P. aeruginosa*, siendo la susceptibilidad basal en el grupo de ceftolozano/tazobactam como sensible en 12/20 (60 %), intermedia en 1/20 (5 %) y

resistente en 7/20 (35 %); y en el de levofloxacino como sensible en 7/20 (35 %), intermedio en 1/20 (5 %) y resistente en 12/20 (60 %).

La población para análisis por protocolo (PP) incluyó todos participantes de la población mMITT con adherencia al protocolo de tratamiento y una evaluación clínica y un cultivo de orina interpretable al momento de test de curación en los días de visita cinco y nueve después de la última dosis de drogas de estudio. Estos fueron 341 en el grupo de ceftolozano/tazobactam y 353 en el grupo de levofloxacino. Los participantes con resultados clínicos incompletos o con respuestas indeterminadas fueron considerados como haber fallado a la terapia en la población mMITT, pero fueron excluidos en la población de análisis por protocolo.

El desenlace primario fue la curación compuesta, definida como lograr la curación clínica y erradicación microbiológica de todos los uropatógenos basales. Esta fue evaluada en la población mMITT. La no inferioridad se consideró probada si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % para la diferencia entre los tratamientos de estudio fuese mayor que -10 %. Esta también se evaluó como desenlace secundario en la población PP.

Los desenlaces clínicos como la curación del paciente se evaluaron en la visita de evaluación de curación (cinco a nueve días después de la última dosis del fármaco del estudio) y la visita de seguimiento (21 a 42 días después del final del tratamiento de estudio). La curación clínica se definió como la resolución completa, mejora sustancial o retorno de signos y síntomas de la infección inicial. Fracaso clínico fue definido como la presencia de uno o más signos o síntomas de infección complicada del tracto urinario inferior o pielonefritis que requiere antibióticos adicionales, o un evento adverso que conduce a la interrupción prematura del fármaco del estudio y al inicio de antibióticos adicionales. La erradicación microbiológica se definió como un cultivo de orina con menos de 10^4 unidad formadoras de colonias por mL al momento del test de curación.

Para ceftolozano-tazobactam, los puntos de corte para considerarse susceptible, indeterminado o resistente se definieron como $MIC \leq 8$ mg/l; $MIC = 16$ mg / l; y $MIC \geq 32$ mg/L, respectivamente. Para levofloxacino, los puntos de corte para considerarse susceptible, indeterminado o resistente fueron los descritos por el documento del *Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S22 según el patógeno evaluado* (Nordmann, Poirel, and Dortet 2012).

Resultados en respuesta clínica y microbiológica

En el estudio ASPECT-cUTI, se reportaron resultados según análisis por intención de tratar microbiológico (mMITT) y análisis por protocolo (PP). En ambos escenarios, ceftolozano/tazobactam no fue inferior a levofloxacino en el desenlace compuesto de curación. En la población mMITT, el desenlace compuesto de curación fue de 306/398

(76.9 %) en el ceftolozano/tazobactam comparado con 275/402 (68.4 %) en el de levofloxacino (diferencia de 8.5 %; IC 95 %: 2.3 % a 14.6 %). En el análisis PP, 284/341 (83.3 %) en el ceftolozano/tazobactam comparado con 266/353 (75.4 %) en el de levofloxacino (diferencia de 8.0 %; IC 95 %: 2.0 % a 14.0 %). Se debe señalar que en el reporte del estudio ASPECT-cUTI, no se reporta resultados según población por intención de tratamiento de acuerdo a la aleatorización inicial de los participantes.

En la población mMITT, la curación clínica se presentó en 366/398 (92.0 %) para ceftolozano/tazobactam y en 356/402 (88.6 %) para levofloxacino (diferencia de tratamiento: 3,4 %; IC: -0.7 % a 7.6 %), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los resultados fueron consistentes en la población de PP y en los análisis en la visita de seguimiento tardío (21 a 42 días después de la última dosis de tratamiento de estudio). Asimismo, en la PP se reporta erradicación microbiológica de bacterias gramnegativas en 287/323 (88.9 %) del grupo de ceftolozano/tazobactam y en 263/340 (77.4 %) en el grupo de levofloxacino. Para el caso específico de *P. aeruginosa*, se reportó erradicación microbiológica en 6/7 del grupo de ceftolozano/tazobactam y 7/12 del grupo de levofloxacino.

Resultados en eventos adversos y mortalidad

En ASPECT-cUTI, para la población mMITT se informaron eventos adversos en el 34.7% (185/533) de los pacientes en el grupo de ceftolozano/tazobactam y en el 34.4 % (184/535) de los pacientes en el grupo de levofloxacino. De estos, eventos adversos serios fueron el 2.8 % (15/533) y el 3.4 % (18/535) en los respectivos grupos. Los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos de tratamiento fueron cefalea en 31/533(5.8%) en ceftolozano/tazobactam y 26 (4.9 %) en levofloxacino y constipación en 21 (3.9 %) en ceftolozano/tazobactam y 26 (3.2 %) en levofloxacino. Se reportó una única muerte en el estudio, para un paciente de grupo de ceftolozano/tazobactam atribuida a un cáncer de vejiga. En cuanto a los eventos adversos serios, los más frecuentes fueron ITU en 3/15 en el grupo de ceftolozano y pielonefritis en 6/18 del grupo de levofloxacino. El estudio ASPECT-cUTI no reportó resultados sobre valoración de la función renal de los participantes que recibieran los antibióticos al finalizar el periodo de administración de los mismos.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sobre la evidencia disponible hasta la actualidad (noviembre, 2018) sobre la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam comparado con colistina, amikacina o gentamicina en pacientes adultos con enfermedad renal crónica estadio 3 a 5 e infección del tracto urinario por pseudomonas XDR con sensibilidad demostrada a ceftolozano/tazobactam. Como resultado de la búsqueda, se encontró una GPC *elaborada por la European Urology Association*, dos ETS realizadas por el *Scottish Medicines Consortium (SMC)* y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, una sinopsis de la evidencia de NICE y un ECA titulado ASPECT-cUTI.

En relación a la GPC de la EAU, no se establecen recomendaciones específicas sobre el uso de ceftolozano/tazobactam para pacientes adultos con ITU complicada. La guía establece que el tratamiento frente una ITU se realice, en primera instancia, según perfil de resistencia antimicrobiana local, siendo este tratamiento posteriormente continuado o reemplazado por el producto farmacéutico al que el microorganismo demuestre sensibilidad en un cultivo de orina. Dentro de las posibilidades terapéuticas, la guía menciona a las cefalosporinas de tercera generación o de generaciones más recientes, como ceftolozano/tazobactam, y a los aminoglucósidos, como amikacina y gentamicina (EAU 2015). Además, menciona que no existe evidencia para apoyar la superioridad de la eficacia de ningún agente o clase de agentes sobre otro en el caso que el microorganismo infeccioso es susceptible al a las terapias disponibles.

Con respecto a las ETS del SMC y la CADTH, y la sinopsis de estudio del NICE, estas realizaron la evaluación de la tecnología de interés, incluyendo el análisis del estudio ASPECT-cUTI, un ECA fase III de no inferioridad. (NICE 2016, Scottish Medicines Consortium 2016). Para fines de este dictamen, solo se reporta lo señalado por las agencias en el análisis sobre el uso de ceftolozano/tazobactam en pacientes con ITU complicada. Sobre ceftolozano/tazobactam Las agencias coinciden en que, debido a limitaciones por el diseño del estudio, sus resultados no son generalizables a poblaciones con ITU complicada incluyendo a pacientes con disminución de la función renal. Este punto es importante, debido a que este grupo es justamente la población de interés para la pregunta PICO propuesta. Adicionalmente, SMC señala que el comparador en el estudio ASPECT-cUTI, levofloxacino, tiene un uso poco probable en pacientes con ITU complicada en el medio sanitario escocés. NICE, basado en la GPC de EUA, destaca que a la fecha no se puede recomendar un antimicrobiano sobre otro en caso el microorganismo presente sensibilidad en el cultivo. Adicionalmente, el SMC y el NICE consideran que la terapia con ceftolozano/tazobactam sería, en general, de mayor costo comparado con otras alternativas disponibles para terapia de ITU por pseudomonas considerando su contexto local. Sobre el análisis de costo-efectividad, este se realizó en escenarios sanitarios diferentes al de EsSalud. Sin embargo, el costo del tratamiento con ceftolozano/tazobactam para EsSalud sería de igual forma

mayor comparado al de otros antibióticos ampliamente usados, incluyendo productos farmacéuticos actualmente disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

El estudio ASPECT-cUTI fue un ECA de no inferioridad, fase III, que evaluó la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam intravenoso comparado con levofloxacino intravenoso en pacientes adultos con ITU incluyendo pielonefritis. Si bien este ECA no responde directamente a la pregunta PICO, por no evaluar ceftolozano/tazobactam en nuestra población específica y en comparación con las intervenciones de interés, fue incluido por ser el único estudio que aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés. En el estudio ASPECT-cUTI, se reportaron resultados según análisis por mMITT y PP. En ambos escenarios, ceftolozano/tazobactam se encontró como no inferior a levofloxacino en el desenlace compuesto de curación (curación clínica más erradicación microbiológica). En la población mMITT, el desenlace compuesto de curación fue de 76.9 % en el grupo tratado con ceftolozano/tazobactam comparado con 68.4 % en el de levofloxacino (diferencia de 8.5 %; IC 95 %: 2.3 % a 14.6 %). En la población PP, el resultado fue de 83.3 % en el grupo tratado con ceftolozano/tazobactam comparado con 75.4 % en el de levofloxacino (diferencia de 8,0 %; IC 95 %: 2.0 % a 14.0 %). En la población mMITT, las tasas de curación clínica fueron de 92.0 % para ceftolozano/tazobactam y de 88.6 % para levofloxacino (diferencia de tratamiento: 3,4%; IC: -0.7 % a 7.6 %), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Wagenlehner et al. 2015).

Se debe señalar que el estudio ASPECT-cUTI no reporta resultados para la población por intención a tratar, si no en una población por intención a tratar modificada, es decir, un subgrupo de la población inicialmente aleatorizada. Esto puede presentar problemas debido a que se reporta resultados en un subgrupo (398 y 402 participantes en los grupos ceftolozano/tazobactam y levofloxacino respectivamente, con una asignación aleatoria inicial de 534 participantes por grupo), lo que puede introducir sesgos de selección que pueden amenazar la validez del estudio debido a la pérdida de la aleatorización en el ensayo. Se ha observado que los ensayos clínicos que reportan resultados de subgrupos de la población por intención de tratamiento modificado encuentran efectos de las intervenciones más grandes, además de encontrarse sesgos por parte del financiador y conflictos de interés por parte de los autores de los estudios (Abraha et al. 2015, Abraha et al. 2017). Además, es importante mencionar que el desenlace primario fue de tipo compuesto, lo que puede sobrestimar el efecto del medicamento, en especial si el tamaño del efecto no es similar para ambos desenlaces individuales, como es el caso de este estudio. Por otro lado, si bien el desenlace compuesto incluye una variable subjetiva (respuesta clínica), el riesgo de sesgo introducido por el investigador se ve reducido debido al diseño doble ciego del estudio (Freemantle et al. 2003, Chi 2005).

En cuanto al perfil de seguridad, en el estudio ASPECT-cUTI, se informaron eventos adversos en el 34.7 % (185/533) de los pacientes en el grupo de ceftolozano/tazobactam y en el 34.4 % (184/535) de los pacientes en el grupo de

levofloxacino. Los eventos adversos serios fueron 2.8 % (15/533) y el 3.4 % (18/535) en ambos grupos, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron la cefalea (5.8 % en ceftolozano/tazobactam y 4.9 % en levofloxacino) y la constipación (3.9 % en ceftolozano/tazobactam y 3.2 % en levofloxacino) (Wagenlehner et al. 2015). No se reportó información sobre el estado de la función renal de los pacientes al final del estudio, por lo que no fue posible conocer los efectos de ceftolozano/tazobactam sobre la función renal (Wagenlehner et al. 2015).

En el estudio ASPECT-cUTI, el número de participantes con infección por *P. aeruginosa* fue únicamente de 40 (3.7 % del total de pacientes inicialmente aleatorizados) siendo los resultados no generalizables a pacientes con esta condición clínica y afectando la validez externa del estudio. De estos 40 participantes, 20 participantes por brazo tuvieron cultivo compatible con infección por *P. aeruginosa*, siendo la resistencia basal a levofloxacino mayor en el grupo de levofloxacino respecto a la resistencia basal a ceftolozano en el grupo de ceftolozano/tazobactam. Esta última situación podría introducir sesgos al no ser ambos grupos equitativamente comparables desde un punto de vista de resistencia antimicrobiana basal. Por otro lado, en el estudio ASPECT-cUTI se empleó levofloxacino como comparador y no un aminoglucósidos como amikacina o gentamicina, o una polimixina como la colistina. Para el medio local, se prefieren otros tipos de fármacos en casos de ITU complicada por *P. aeruginosa*, siendo levofloxacino un comparador no útil para este dictamen. Esta descripción también ha sido destaca por SMC, donde levofloxacino tampoco sería una alternativa terapéutica convencional en pacientes con ITU complicada. Por ello, los resultados del estudio ASPECT-cUTI se han tomado como evidencia indirecta para evaluar el empleo de ceftolozano/tazobactam en pacientes con ITU complicada y enfermedad renal crónica (Wagenlehner et al. 2015).

Adicionalmente, los resultados de un análisis post-hoc del estudio ASPECT-cUTI realizado por Kullar et al., quienes evaluaron el efecto de ceftolozano/tazobactam en los pacientes con daño renal moderado, señalan que independientemente del tratamiento brindado, las tasas de curación clínica para pacientes con ITU complicada fueron más bajas para pacientes con afectación moderada comparado con no tener afectación o tener una afectación de tipo leve (RR = 2.39; 20.7 % comparado a 8.7 %, $p < 0.0028$) al igual que para adultos mayores de 65 años (RR = 2.21; 16.2 % comparado a 7.4 %, $p < 0.001$). Como limitación de este análisis post-hoc, los autores señalan que el bajo número de participantes con daño renal moderado puede introducir errores aleatorios (Kullar et al. 2016).

La aprobación brindada por FDA y EMA para ceftolozano/tazobactam establece como recomendaciones: el ajuste de dosis para pacientes con disminución de la función renal, mencionando que la eliminación de este producto se da a través de este órgano, y que es posible que se presente disminución de la función renal con el uso de esta tecnología. Los productos farmacéuticos considerados como comparadores, para la tecnología de interés, amikacina, gentamicina y colistina también tienen

consideraciones para su uso en la población de interés debido a su potencial toxicidad, siendo requerido el ajuste de su dosis y el monitoreo de la función renal durante su uso, aunque no se establece contraindicaciones más allá de una hipersensibilidad demostrada previamente a estos principios activos (FDA 2013, 2006, Javan, Shokouhi, and Sahraei 2015, Wargo and Edwards 2014). Sobre ceftolozano/tazobactam, teniendo en cuenta lo reportado por el estudio ASPECT-cUTI y el análisis de subgrupo previamente descrito, no se dispone de evidencia sólida que permita afirmar que esta tecnología sería mejor o adecuada para la población de interés (pacientes con daño renal moderado o severo).

Así, dado que, a la fecha de este dictamen y a conocimiento del equipo técnico de IETSI, no se han identificado ECA que evalúen el uso de ceftolozano/tazobactam en nuestra población de interés, existe incertidumbre respecto a la efectividad de ceftolozano/tazobactam en pacientes que presentan una ITU complicada causada por *pseudomonas* XDR, y en especial, en el grupo de pacientes con deterioro de la función renal. Además, no se tiene certeza acerca de su inocuidad renal en este tipo de pacientes. Asimismo, el costo del empleo de la tecnología sería superior al de otras tecnologías disponibles actualmente en EsSalud, con indicación para el tratamiento de la ITU por *pseudomonas* y que han demostrado en el tiempo, ser efectivas para la condición de interés del presente dictamen. De esta forma, ceftolozano/tazobactam sería una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad desfavorable para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro.

De esta forma, no existen argumentos técnicos ni se dispone de evidencia que permita sustentar un mayor beneficio del ceftolozano/tazobactam frente a otros antimicrobianos en pacientes con ERC e ITU complicada causada por *pseudomonas* XDR.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam comparado con colistina, amikacina y gentamicina, en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (estadio 3 a 5) e ITU por pseudomonas XDR con sensibilidad demostrada a ceftolozano/tazobactam, colistina, amikacina y gentamicina.
- A la fecha, no se han identificado un ECA que evalúe directamente el uso de ceftolozano/tazobactam comparado con colistina, amikacina o gentamicina para pacientes con ITU por pseudomonas XDR que presenten daño renal. Las agencias de ETS como NICE, SMC y CADTH analizan los resultados del ensayo clínico ASPECT-cUTI como única evidencia disponible para evaluar el uso de ceftolozano/tazobactam en pacientes con ITU complicada. Este ensayo clínico fue incluido como parte de la evidencia evaluada en el presente documento, teniéndose presente que el mismo aportaría evidencia indirecta para la pregunta PICO de interés debido a que no incluye ni a la población ni a los comparadores de interés.
- La GPC de EUA, destaca que a la fecha no se puede recomendar un antimicrobiano sobre otro en caso el microorganismo presente sensibilidad en el cultivo a dos o más antimicrobianos, siendo ceftolozano/tazobactam, amikacina y gentamicina alternativas terapéuticas para pacientes con ITU complicada. Las ETS del SMC y CADTH y la sinopsis de estudio del NICE realizaron la evaluación de la tecnología de interés con el análisis del estudio ASPECT-cUTI. Estas refieren que, dado las limitaciones del diseño del estudio, sus resultados no son generalizables a la población de pacientes con ITU complicada y pielonefritis, incluyendo a pacientes con disminución de la función renal, adultos mayores y varones. Las agencias señalan, además, que el empleo de ceftolozano/tazobactam representaría un costo muy superior comparado al uso de otras tecnologías con mayor experiencia de uso en sus sistemas sanitarios. SMC señala que levofloxacino no es un comparador ideal debido a que no es un antibiótico convencionalmente prescrito para los pacientes con ITU complicada en su medio sanitario.
- El estudio ASPECT-cUTI fue un ECA fase III, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico, de no inferioridad que evaluó la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam, en comparación con levofloxacino, en pacientes adultos con infecciones complicadas del tracto urinario inferior o pielonefritis. El estudio reportó que Ceftolozano/tazobactam no era inferior a levofloxacino en el desenlace compuesto de curación (curación clínica más erradicación microbiológica). Los perfiles de seguridad para ambos grupos fueron similares. Los hallazgos finales no incluyeron la valoración de la función renal, por lo que

no fue posible evaluar los efectos de ceftolozano/tazobactam sobre la función renal.

- Como limitaciones del estudio ASPECT-cUTI, la población evaluada incluyó únicamente 20 participantes con cultivo compatible con infección por *P. aeruginosa* en cada grupo de estudio, siendo la resistencia basal a levofloxacino mayor en el grupo de levofloxacino respecto a la resistencia basal a ceftolozano en el grupo de ceftolozano/tazobactam, situación que podría introducir sesgos. El estudio no reportó si los cultivos positivos a *P. aeruginosa* presentaban resistencia tipo XDR (siendo la infección por *P. aeruginosa* XDR condición de interés para el presente dictamen). Además, solo el 8 % de la población total tenía ERC moderada (estadio 3) y los pacientes con ERC avanzada (estadio 4 o 5) fueron excluidos. Otro punto a destacar es que el estudio ASPECT-cUTI empleó levofloxacino y no un comparador de interés para la pregunta PICO del presente dictamen y siendo que levofloxacino no es un antibiótico convencionalmente empleado para pacientes con la condición clínica de interés. De esta forma, la representatividad de pacientes adultos con ITU complicada e infección por pseudomonas XDR no está presente en este estudio, siendo además los resultados no útiles para realizar conclusiones para la población de interés del dictamen.
- Específicamente, existe incertidumbre respecto a la eficacia de ceftolozano/tazobactam en pacientes que presentan una ITU complicada causada por *pseudomonas* XDR, y en especial, en el grupo de pacientes con deterioro de la función renal. Además, no se tiene certeza acerca de la inocuidad renal del ceftolozano/tazobactam en pacientes con ITU complicada. Asimismo, la costo-oportunidad del empleo de ceftolozano/tazobactam sería inferior al de otras tecnologías disponibles actualmente en EsSalud para el tratamiento de la ITU por pseudomonas que han demostrado en el tiempo ser efectivas para la condición de interés del presente dictamen.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de ceftolozano/tazobactam para el tratamiento de pacientes adultos con daño renal con infección del tracto urinario por pseudomonas XDR con sensibilidad demostrada al ceftolozano/tazobactam

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica dentro del mercado peruano para la población de interés de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraha, Iosief, Antonio Cherubini, Francesco Cozzolino, Rita De Florio, Maria Laura Luchetta, Joseph M Rimland, Ilenia Folletti, Mauro Marchesi, Antonella Germani, and Massimiliano Orso. 2015. "Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study." *bmj* 350:h2445.

Abraha, Iosief, Francesco Cozzolino, Massimiliano Orso, Mauro Marchesi, Antonella Germani, Guido Lombardo, Paolo Eusebi, Rita De Florio, Maria Laura Luchetta, and Alfonso Iorio. 2017. "A systematic review found that deviations from intention-to-treat are common in randomized trials and systematic reviews." *Journal of clinical epidemiology* 84:37-46.

Alangaden, G. J., R. Thyagarajan, S. A. Gruber, K. Morawski, J. Garnick, J. M. El-Amm, M. S. West, D. H. Sillix, P. H. Chandrasekar, and A. Haririan. 2006. "Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors." *Clin Transplant* 20 (4):401-9. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x.

Burton, D. C., J. R. Edwards, A. Srinivasan, S. K. Fridkin, and C. V. Gould. 2011. "Trends in catheter-associated urinary tract infections in adult intensive care units-United States, 1990-2007." *Infect Control Hosp Epidemiol* 32 (8):748-56. doi: 10.1086/660872.

CADTH. 2016. "Ceftolozane and Tazobactam for the Treatment of Bacterial Infections: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines." accessed 27 setiembre. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2016/RC0819%20Zerbaxa%20Final.pdf>.

Carpenito, Gerardo, and Ira Kurtz. 2002. "Green urine in a critically ill patient." *American Journal of Kidney Diseases* 39 (4):e20. 1-e20. 5.

Chi, G. Y. 2005. "Some issues with composite endpoints in clinical trials." *Fundam Clin Pharmacol* 19 (6):609-19. doi: 10.1111/j.1472-8206.2005.00370.x.

ClinicalTrials.gov. 2017. "Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis." accessed september 28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345929>.

Czaja, Christopher A, Delia Scholes, Thomas M Hooton, and Walter E Stamm. 2007. "Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis." *Clinical infectious diseases* 45 (3):273-280.

Dason, Shawn, Jeyapandy T Dason, and Anil Kapoor. 2011. "Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women." *Canadian Urological Association Journal* 5 (5):316.

DIGEMID. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

EAU. 2015. "Guidelines on Urological Infections." accessed 28 september. https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.

EMA. 2015. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/zerbaxa>.

European Association of Urology. 2018. "Urological Infections." accessed september 28. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>.

Farag, Alexandra, Amit X Garg, Lihua Li, and Arsh K Jain. 2014. "Dosing errors in prescribed antibiotics for older persons with CKD: a retrospective time series analysis." *American Journal of Kidney Diseases* 63 (3):422-428.

FDA. 2006. "Coly-Mycin® M Parenteral ", accessed 20 setiembre. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050108s026lbl.pdf.

FDA. 2013. "Gentamicin." accessed 20 setiembre. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/062366s033lbl.pdf.

FDA. 2014. "ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) for Injection, for intravenous use." accessed 28 september https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206829lbl.pdf.

Freemantle, Nick, Melanie Calvert, John Wood, Joanne Eastaugh, and Carl Griffin. 2003. "Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty?" *Jama* 289 (19):2554-2559.

Geerlings, S. E., R. P. Stolk, M. J. Camps, P. M. Netten, J. B. Hoekstra, K. P. Bouter, B. Bravenboer, J. T. Collet, A. R. Jansz, and A. I. Hoepelman. 2000. "Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group." *Diabetes Care* 23 (6):744-9.

Grabe, M, R Bartoletti, and TE Bjerklund Johansen. 2015. Guidelines on urological infections. European Association of Urology Web site.

Gupta, Kalpana, Thomas M Hooton, Kurt G Naber, Björn Wullt, Richard Colgan, Loren G Miller, Gregory J Moran, Lindsay E Nicolle, Raul Raz, and Anthony J Schaeffer. 2011. "International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases." *Clinical infectious diseases* 52 (5):e103-e120.

Hill, Nathan R, Samuel T Fatoba, Jason L Oke, Jennifer A Hirst, Christopher A O'Callaghan, Daniel S Lasserson, and FD Richard Hobbs. 2016. "Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis." *PloS one* 11 (7):e0158765.

Javan, Atefeh Ordooei, Shervin Shokouhi, and Zahra Sahraei. 2015. "A review on colistin nephrotoxicity." *European journal of clinical pharmacology* 71 (7):801-810.

Jones, Sarah Amy, and Sunil Bhandari. 2013. "The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease." *Postgraduate medical journal* 89 (1051):247-250.

Kullar, Ravina, Florian M Wagenlehner, Myra W Popejoy, Jianmin Long, Brian Yu, and Ellie JC Goldstein. 2016. "Does moderate renal impairment affect clinical outcomes in complicated intra-abdominal and complicated urinary tract infections? Analysis of two randomized controlled trials with ceftolozane/tazobactam." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72 (3):900-905.

Levin, A, P Stevens, RW Bilous, J Coresh, AL De Francisco, PE De Jong, KE Griffith, BR Hemmelgarn, K Iseki, and EJ Lamb. 2013. "KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD." *Kidney inter., Suppl* 3:19-62.

Loza, C, and W Ramos. 2016. "Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015." *Centro Nacional de Epidemiología de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.*

Matzke, Gary R, George R Aronoff, Arthur J Atkinson Jr, William M Bennett, Brian S Decker, Kai-Uwe Eckardt, Thomas Golper, Darren W Grabe, Bertram Kasiske, and Frieder Keller. 2011. "Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)." *Kidney international* 80 (11):1122-1137.

McKenzie, Cathrine. 2011. "Antibiotic dosing in critical illness." *Journal of antimicrobial chemotherapy* 66 (suppl_2):ii25-ii31.

Muller, L. M., K. J. Gorter, E. Hak, W. L. Goudzwaard, F. G. Schellevis, A. I. Hoepelman, and G. E. Rutten. 2005. "Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus." *Clin Infect Dis* 41 (3):281-8. doi: 10.1086/431587.

Murphree, Duaine D, and Sarah M Thelen. 2010. "Chronic kidney disease in primary care." *The Journal of the American Board of Family Medicine* 23 (4):542-550.

NICE. 2015. "Urinary tract infections in adults." accessed september 28. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs90/resources/urinary-tract-infections-in-adults-2098962322117>.

NICE. 2016. "Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam." accessed 28 september. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm74/chapter/Key-points-from-the-evidence>.

NICE. 2018a. "Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing." accessed 28 september. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-apg10003>.

NICE. 2018b. "Urinary tract infections (lower) : antimicrobial prescribing." accessed 28 september. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-apg10004/>.

Nicolle, LE. 2005. "Complicated urinary tract infection in adults." *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 16 (6):349-360.

Nicolle, Lindsay E. 2001. "A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection." *Drugs & aging* 18 (4):243-254.

Nordmann, Patrice, Laurent Poirel, and Laurent Dortet. 2012. "Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae." *Emerging infectious diseases* 18 (9):1503.

Papasotiriou, M., E. Savvidaki, P. Kalliakmani, E. Papachristou, M. Marangos, E. Fokaefs, I. Maroulis, D. Karavias, and D. S. Goumenos. 2011. "Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function." *Ren Fail* 33 (4):405-10. doi: 10.3109/0886022x.2011.568137.

Pelle, G., S. Vimont, P. P. Levy, A. Hertig, N. Ouali, C. Chassin, G. Arlet, E. Rondeau, and A. Vandewalle. 2007. "Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function." *Am J Transplant* 7 (4):899-907. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01700.x.

Phillips, B, C Ball, D Sackett, D Badenoch, S Straus, and B Haynes. 1998. Oxford Centre for Evidence-based Medicine—levels of evidence (March 2009). Centre for Evidence Based Medicine Web site. Oxford.

Santra, Soumya, Divya Agrawal, Sanjay Kumar, and Sudhanshu Sekhar Mishra. 2015. "A study on the drug utilization pattern in patients with chronic kidney disease with emphasis on antibiotics." *Journal of integrative nephrology and andrology* 2 (3):85.

Scottish Medicines Consortium. 2016. "Ceftolozane/tazobactam 1g/0.5g powder for concentrate for solution for infusion (Zerbaxa®). SMC No. (1146/16)." accessed september 28. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ceftolozane-tazobactam_Zerbaxa_FINAL_April_2016_for_website.pdf.

Souha S Kanj, and Daniel J Sexton. 2017. "Pseudomonas aeruginosa infections of the eye, ear, urinary tract, gastrointestinal tract, and central nervous system. ." accessed 20 september. <http://www.uptodate.com>.

Suman, Ethel, Sini Varghese, and Jose Jolly. 2005. "Gentamicin resistance in biofilm producing pseudomonas aeruginosa causing catheter associated urinary tract infections." *Indian journal of medical sciences* 59 (5):214.

Wagenlehner, Florian M, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, and Rabih O Darouiche. 2015. "Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)." *The Lancet* 385 (9981):1949-1956.

Wargo, Kurt A, and Jonathan D Edwards. 2014. "Aminoglycoside-induced nephrotoxicity." *Journal of pharmacy practice* 27 (6):573-577.

Weiner, Lindsey M, Amy K Webb, Brandi Limbago, Margaret A Dudeck, Jean Patel, Alexander J Kallen, Jonathan R Edwards, and Dawn M Sievert. 2016. "Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014." *infection control & hospital epidemiology* 37 (11):1288-1301.

World Health Organization. 2017. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015.

World Health Organization. 2018. "Antibiotic resistance." <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.

Yasuda, Mitsuru, Satoshi Takahashi, Hiroshi Kiyota, Kiyohito Ishikawa, Akira Takahashi, Shingo Yamamoto, Soichi Arakawa, Koichi Monden, Tetsuro Muratani, and Ryoichi Hamasuna. 2011. "Japanese guideline for clinical research of antimicrobial agents on urogenital infections: the first edition." *Journal of Infection and Chemotherapy* 17 (4):579-594.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	"Pseudomonas infections"[Mesh] OR "Pseudomonas"[MeSH] OR Pseudomona*[tiab] OR Chryseomona*[tiab] OR Flavimona*[tiab]	108171
	#2	"Ceftolozane, tazobactam drug combination" [Supplementary Concept] OR zerbaxa[tiab] OR "ceftolozane-tazobactam"[tiab] OR "ceftolozane/tazobactam"[tiab] OR ceftolozan*[Tiab] OR (ceftolozane[tiab] AND tazobactam[tiab]) OR FR264205[tiab] OR CXA-101[tiab] OR CXA-201[tiab]	280
	#3	#1 AND #2	168

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en MEDLINE

Base de datos	MEDLINE vía OVID (http://ovidsp.ovid.com) Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	Pseudomonas infections.sh OR Pseudomonas.sh OR Pseudomona*.mp OR Chryseomona*.mp OR Flavimona*.mp	108932
	#2	zerbaxa.mp OR ceftolozane-tazobactam.mp OR ceftolozan*.mp OR (ceftolozane.mp AND tazobactam.mp) OR FR264205.mp OR CXA-101.mp OR CXA-201.mp	281
	#3	#1 AND #2	169

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en EMBASE

Base de datos	EMBASE (https://www.embase.com) Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	'Pseudomonas infections'/exp OR Pseudomona* OR Chryseomona* OR Flavimona*	160110
	#2	zerbaxa OR ceftolozan* OR "ceftolozane – tazobactam" OR (ceftolozane AND tazobactam) OR FR264205 OR CXA-101 OR CXA-201	555
	#3	#1 AND #2	317

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Web of Science

Base de datos	Web of Science (Colección principal)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2018		
Estrategia	#1	TS=("Pseudomonas infections" OR "Pseudomonas" OR Pseudomona* OR Chryseomona* OR Flavimona)	141426
	#2	TS=(zerbaxa OR ceftolozan* OR "ceftolozane – tazobactam" OR FR264205 OR CXA-101 OR CXA-201)	321
	#3	#1 AND #2	221

Tabla 5. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Scopus

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2018		
Estrategia	#1	INDEXTERMS (Pseudomonas infections OR Pseudomona* OR Chryseomona* OR Flavimona*) OR TITLE-ABS-KEY (Pseudomona* OR Chryseomona* OR Flavimona*)	185449
	#2	INDEXTERMS (Ceftolozane, tazobactam drug combination) OR TITLE-ABS-KEY (zerbaxa OR ceftolozane-tazobactam OR ceftolozan* OR (ceftozolane AND tazobactam) OR FR264205 OR CXA-101 OR CXA-201)	490
	#3	#1 AND #2	266

Tabla 6. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2018		
Estrategia	#1	ceftolozan* OR Zerbaxa OR FR264205 OR CXA-101 OR CXA-201 OR (Ceftolozan* AND Tazobacta*)	33

Tabla 7. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Centre for Reviews and Dissemination

Base de datos	Centre for Reviews and Dissemination-CRD (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2018		
Estrategia	#1	ceftolozan* OR Zerbaxa OR FR264205 OR CXA-101 OR CXA-201 OR (Ceftolozan* AND Tazobacta*)	0

Tabla 8. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2018		
Estrategia	#1	(tw:(ceftolozan* OR Zerbaxa OR FR264205 OR CXA-101 OR CXA-201 OR (Ceftolozan* AND Tazobacta*)))	285

