



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Colistimetato sódico (equivalente a 100mg de colistina) inyectable Colistimetato sódico (equivalente a 150mg de colistina) inyectable
Indicación específica:	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía Intrahospitalaria por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente. • Sepsis por <i>Pseudomonas multiresistente</i>. • Infecciones causadas por bacterias gram-negativos multiresistentes.
Instituciones que lo solicitan:	<ul style="list-style-type: none"> • Hospital Nacional Madre Niño "San Bartolomé" • ESSALUD
Número de casos anuales:	Hospital Nacional Madre Niño "San Bartolomé": 20 casos de niños 10 casos de adolescentes

II. Datos del medicamento

Denominación Internacional:	Común	Colistina (J01XB01)
Formulación para inclusión	propuesta	Colistimetato sódico (equivalente a 100mg de colistina) inyectable (HNMNSB) Colistimetato sódico (equivalente a 150mg de colistina) inyectable (ESSALUD)
Verificación de Registro Sanitario:		Colistimetato sódico (equivalente a 100mg de colistina) inyectable: 01 Registro Sanitario en proceso (EG6010) Colistimetato sódico (equivalente a 150mg de colistina) inyectable: 01 Registro Sanitario vigente (N27324)
Alternativas en el PNUME:		Ceftazidima 1g inyectable Ciprofloxacino 2mg/mL inyectable x 100mL Piperacilina 4g + Tazobactam 500mg inyectable Imipenem 500mg + Cilastatina 500mg inyectable Meropenem 500mg inyectable

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Las enfermedades infecciosas son una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, a través de la historia con la expansión de la era antibiótica en el siglo XX, la capacidad de adaptación de las bacterias a los agentes antibióticos ha llevado a que la humanidad se enfrente actualmente con una creciente población de bacterias multidrogo resistentes¹. Durante las últimas décadas los esfuerzos se centraron principalmente en las bacterias gram positivas, y las compañías farmacéuticas desarrollaron varios nuevos

¹ Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev. 2009;22(4):582-610.



agentes antimicrobianos para luchar contra ellos. Sin embargo, el creciente problema de la resistencia a múltiples fármacos en bacterias gram negativas no se acompañó con el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Microorganismos resistentes a múltiples fármacos fueron nombrados recientemente como patógenos del 'Eskape' (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*), indicando su 'escape' a los efectos de los agentes antibacterianos o la inexistencia de nuevos antibióticos activos². La evidencia muestra que la resistencia antimicrobiana tiene un impacto adverso significativo sobre los resultados clínicos y conduce a mayores costos por consumo de recursos sanitarios. La escasez de nuevas clases de fármacos antibacterianos para las bacterias gram negativas añade urgencia adicional³.

Varias líneas de evidencia sugieren que existe una asociación causal entre el uso de antimicrobianos en los hospitales y su resistencia. En este sentido, se han descrito algunos factores que pueden contribuir al aumento de resistencia en los hospitales, entre ellos: la severidad de la enfermedad de los pacientes hospitalizados; pacientes más severamente inmunocomprometidos; nuevos dispositivos y procedimientos de uso; aumento en la introducción de organismos resistentes de la comunidad, cumplimiento y prácticas ineficaces de control y aislamiento de infecciones; aumento del uso de la profilaxis antimicrobiana; aumento de la terapia empírica polimicrobiana; y el alto uso de antimicrobianos por área geográfica por unidad de tiempo⁴.

Las bacterias responsables de la mayoría de los casos de neumonías intrahospitalarias [NIH] (neumonía asociada a ventilación mecánica [NAVM] y neumonía asociada al cuidado de la salud [NACS]), son bacilos gram negativos, especialmente aeróbicos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*,⁵ siendo estas dos últimas, y las especies productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), más comunes en las UCI⁶.

La definición de multidrogo resistente (MDR) en bacilos gram negativos, es variablemente definida como la resistencia a al menos 2 o más de los antibióticos típicamente usados para el tratamiento de las infecciones por esos organismos, la cual es una importante causa de NIH, NAVM, y NACS. Los bacilos gram negativos extensamente/extremadamente drogorresistente (XDR) están definidos por la resistencia a todos los antibióticos sistémicos comúnmente usados, excepto, la colistina, tigeciclina y los aminoglucosidos. Mientras, que la panresistencia está referido a aquellos organismos gram negativos con susceptibilidad disminuida a todos los antibióticos recomendados para el tratamiento empírico de NAVM, incluyendo cefepima, ceftazidima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino, y levofloxacino⁷.

Las bacteremias por gram negativos es una causa frecuente de sepsis grave y shock séptico; la sepsis bacilar por gram negativos con shock, tiene una tasa de mortalidad de 12-38%; cuya mortalidad depende en parte, a la administración oportuna y apropiada de

² Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. Int J Antimicrob Agents. 2010;36 Suppl 2:S50-4.

³ World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014. 232 p.

⁴ Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clin Infect Dis. 1997;25(3):584-99.

⁵ BestPractice. Hospital-acquired pneumonia: Aetiology [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 15 nov 2013; citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/720/basics/aetiology.html>

⁶ Cohen J. Confronting the threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients.

J Antimicrob Chemother. 2013;68(3):490-1.

⁷ File TM. Treatment of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults [Internet]. Version 28.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 30 jul 2014; citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-ventilator-associated-and-healthcare-associated-pneumonia-in-adults?>



terapia antibiótica⁸. Aproximadamente el 30% de las bacteremias nosocomiales en las UCI de los Estados Unidos se deben a organismos gram negativos; siendo las más comunes, especies de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, especies de *Enterobacter*, y *P. aeruginosa*⁹.

Actualmente, unas pocas opciones terapéuticas permanecen disponibles para el tratamiento de cepas de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* MDR. Las polimixinas, polimixina B y E (colistina), han sido los más activos y usualmente los únicos agentes terapéuticos disponibles para muchas cepas MDR, especialmente aquellos resistentes a carbapenems; con la excepción de la tigeciclina, el cual recientemente ha sido agregado al arsenal terapéutico contra *A. baumannii* MDR. Los mecanismos de resistencia para ambas bacterias incluyen la producción de β -lactamasas, bombas de eflujo, modificaciones en el sitio de acción o a nivel de la membrana externa. Siendo la resistencia a múltiples drogas, el resultado de la combinación de diferentes mecanismos¹⁰.

En nuestro país de acuerdo al informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario 2012, publicado por el Centro Nacional de Salud Pública, del Instituto Nacional de Salud, la *Pseudomonas aeruginosa* presenta porcentajes altos de resistencia para todas las familias de antimicrobianos en vigilancia; sin embargo, no se ha reportado cepas resistentes a colistina¹¹. En el último año el consumo de este antibiótico en los hospitales e institutos especializados del Ministerio de Salud, se ha ido incrementando paulatinamente (*Tabla N° 1*)¹²; mientras que solo en el último año, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD consumió 573 ampollas, con un precio de S/. 332.79 nuevos soles por unidad¹³.

Tabla N° 1: Consumo de Colistina 100mg inyectable por establecimientos de salud MINSa

Establecimiento	Ago 13	Sep 13	Oct 13	Nov 13	Dic 13	Ene 14	Feb 14	Mar 14	Abr 14	May 14	Jun 14	Jul 14	Total
Hospital Nacional Daniel A. Carrión	41	0	109	15	74	136	40	113	89	30	83	10	740
Hospital Belen de Trujillo	0	3	0	2	3	3	7	1	2	10	4	1	36
Hospital Regional Docente de Trujillo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	6
Hospital Nacional Dos de Mayo	0	0	22	86	12	0	0	0	0	0	20	0	140
Hospital Nacional Arzobispo Loayza	1	57	0	0	5	10	31	161	50	7	10	88	420
Instituto Nacional Materno Perinatal	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0	13	3	46
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	141	15	77	16	93	197	120	0	17	255	177	137	1245
Hospital Santa Rosa	19	0	0	0	0	0	1	0	40	26	29	40	155
Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa	0	5	14	0	0	0	26	12	38	0	40	0	135
Hospital Nacional Madre Niño San Bartolomé	15	3	5	8	15	4	3	41	19	5	32	22	172
Instituto Nacional de Salud del Niño	0	0	0	0	156	0	87	82	86	53	88	182	734
Hospital Nacional Cayetano Heredia	138	138	19	86	41	69	109	185	104	68	0	0	957
Hospital Nacional Sergio E. Bernales	0	0	0	0	0	0	24	0	0	0	31	33	88

⁸ Moehring R, Anderson DJ. Gram-negative bacillary bacteremia in adults [Internet]. Version 13.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 23 abr 2014; citado 31 ago 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults?source=search_result&search=gram+negativa&selectedTitle=1~150#H367049573

⁹ Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 2010;362(19):1804-13.

¹⁰ Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(1):71-93.

¹¹ Centro Nacional de Salud Pública. informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario 2012. Instituto Nacional de Salud. 2012

¹² MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

¹³ Información proporcionada por el Departamento de farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 8 Set 2014



Establecimiento	Ago 13	Sep 13	Oct 13	Nov 13	Dic 13	Ene 14	Feb 14	Mar 14	Abr 14	May 14	Jun 14	Jul 14	Total
Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0	14
Hospital Nacional Hipólito Unanue	18	28	0	52	19	95	70	38	9	49	48	34	460
Hospital Maria Auxiliadora	56	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	118

En estudio realizado en los laboratorios de 9 hospitales de Lima, se mostró que *K. pneumoniae* fue el segundo organismo aislado con mayor frecuencia (19.1%). De 321 cepas aisladas, 241 (75.1%) produjeron BLEE, 207 (64.5%) mostraron resistencia a ciprofloxacino, y 233 (72.6%) fueron resistentes a trimetoprima/sulfametoxazol; las proporciones no difirieron entre los grupos etarios y hospitales. De los 241 productores de BLEE aislados, 136 (56.4%) mostraron co-resistencia a la ciprofloxacina y gentamicina y 66 (27.4%) también fueron resistentes a amikacina. De los 80 aislamientos no productores BLEE, 37 (46.3%) fueron resistentes a ciprofloxacina. Todo los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron sensibles a imipenem y meropenem. Una gran proporción de las infecciones por *K. pneumoniae* se sospecha que han sido adquiridas en el hospital, porque la mayoría (280/321, 87.2%) fueron recuperados de los pacientes ya hospitalizados. Por otro lado, entre 113 cepas aisladas de *P. aeruginosa*, 62 (54.8%) procedían de pacientes en UCI y 73 (64.0%) fueron aislados en adultos. La multidrogo resistencia (definida como resistencia a por lo menos 3 de los siguientes medicamentos: ciprofloxacina, imipenem, amikacina, ceftazidima) fue del 59.3% de los 133 aislamientos, más entre los adultos (65.7%) que en niños (43.2%, $p=0.024$). El 34.5% del total de aislamientos fue resistente a piperacilina-tazobactam¹⁴.

IV. Tratamiento

Durante los últimos años, las infecciones debido a bacterias gram negativas multidrogorresistentes (BGN-MDR) han aumentado, especialmente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se han identificado diferentes cepas que exhiben resistencia a un gran número de antibióticos, incluyendo penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas, aminoglicósidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas y carbapenems. Estos patógenos resistentes a múltiples fármacos comúnmente causan infecciones nosocomiales y brotes, sobre todo en pacientes hospitalizados en UCIs o unidades de quemados, así como en pacientes inmunocomprometidos¹⁵.

Las polimixinas son un grupo de antibióticos polipéptidos que constan de 5 compuestos químicamente diferentes (polimixinas A-E), de las cuales sólo la polimixina B y polimixina E (colistina) son empleadas en la práctica clínica. El uso intravenoso de colistina fue principalmente limitada durante las 2 últimas décadas para el tratamiento de infecciones pulmonares debido a bacterias gram negativas multidrogorresistentes (BGN-MDR) en pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, la aparición de bacterias resistentes a muchas clases de antibióticos disponibles en el mercado y la escasez de nuevos agentes antimicrobianos con actividad frente a microorganismos gram negativos han llevado a la reconsideración de las polimixinas como una opción terapéutica¹⁶.

Colistina

La colistina fue utilizado por primera vez en Japón y luego en Europa durante la década de 1950 y en los Estados Unidos en 1959. Las formulaciones intravenosas de colistina y polimixina B se utilizaron durante aproximadamente dos décadas, pero fueron abandonadas poco a poco en todo el mundo a principios de 1970 debido a las

¹⁴ García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia E, Velásquez J, et al. Antimicrobial drug resistance in Peru. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(3):520-1.

¹⁵ Michalopoulos AS, Karatza DC. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(9):1009-17.

¹⁶ Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1333-41.



toxicidades graves reportadas, y con la aparición de aminoglucósidos potencialmente menos tóxicos y otros agentes antipseudomonas; hasta principios del 2000, tras la aparición de cepas multidrogaresistentes. Por otro lado, existen comercialmente dos formas de colistina: CMS (también llamado colistina metanosulfonato de sodio, metanosulfonato colistina, colistina sulfometato, o colistimetato), que se utiliza para la terapia parenteral y por inhalación, y el sulfato de colistina, empleado por vía oral y para uso tópico. Además, es fundamental no utilizar los términos, colistina (base) y CMS, indistintamente, dado que no son sinónimos. El CMS es un profármaco inactivo de colistina que presenta un bajo nivel de unión a proteínas plasmáticas, el cual es hidrolizado después de su administración intravenosa para producir colistina activa (colistina formada), que es el responsable de la actividad antibacteriana; después de su administración, la colistina aparece en el plasma rápidamente^{17,18}. El CMS ha mostrado ser menos tóxico y tener menos efectos indeseables que la colistina, pero también es menos potente¹⁹.

Recomendaciones de Guías Clínicas

Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada: Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults²⁰.

Grado de recomendación: United States Public Health Service grading system for rating recommendations in clinical guidelines

Con respecto a la colistina esta guía menciona, que hasta la fecha donde fue publicada (2008), no habían ensayos aleatorios controlados empleando colistina en el manejo de NIH o NAVM, pero se habían publicado series de casos empleando colistina inhalada o intravenosa en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas en pacientes con fibrosis quística que desarrollaron infecciones nosocomiales causadas por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* MDR, así como otras infecciones nosocomiales graves. En los pacientes con NIH o NAVM, la colistina en dosis de 2.5-5mg/kg/día se asoció con resultados positivos (25-73%). Sin embargo, aunque la resistencia a la colistina no había sido identificada, se había observado sobreinfecciones debido a *S. maltophilia* y *S. marcescens*.

"Con base en la evidencia disponible, la colistina por vía intravenosa a una dosis de 2.5-5mg/kg/día divididos en dos o tres dosis, es una opción razonable en el tratamiento de NIH y NAVM causada por P. aeruginosa o A. baumannii donde no hay alternativa antibiótica apropiada (C-2)"

The Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012²¹.

Grado de recomendación: Sistema GRADE

Esta guía menciona respecto a la terapia antimicrobiana, que puede ser necesario combinaciones complejas en entornos donde hay prevalencia de patógenos altamente resistentes, incorporando regímenes a base de carbapenémicos, colistina, rifampicina, u otros agentes. Sin embargo, un ensayo controlado reciente, sugiere que la adición de una fluoroquinolona con un carbapenem como tratamiento empírico no mejora los

¹⁷ Michalopoulos A1, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. Crit Care Clin. 2008;24(2):377-91.

¹⁸ Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(8):917-34.

¹⁹ Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care. 2006;10(1):R27.

²⁰ C Rotstein, G Evans, A Born, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008;19(1):19-53.

²¹ Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580-637.



resultados en una población con bajo riesgo de infección por microorganismos resistentes.

"Sugerimos tratamiento empírico de combinación para pacientes neutropénicos con sepsis grave (grado 2B) y en pacientes difícil de tratar, bacterias patógenas multirresistentes como Acinetobacter y Pseudomonas spp. (grado 2B)."

American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia²².

Grado de recomendación: adaptación de la "American Thoracic Society Guidelines"

Esta guía recomienda el uso de colistina en base a los datos publicado en un reporte, donde se documenta la eficacia y seguridad de la colistina en pacientes con NAVM por Acinetobacter, resistente a carbapenems. Además, menciona que la terapia con colistina llevó a una curación clínica del 57% de los pacientes, y ninguno tuvo bloqueo neuromuscular prolongado como efecto secundario de la terapia.

"Si se documenta la presencia de especies de Acinetobacter, los agentes más activos son los carbapenems, sulbactam, colistina y polimixina. No hay datos que documentan un mejor resultado si estos organismos son tratados con un régimen combinado (Nivel II)"

Infectious Diseases Society of America: Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America²³.

Grado de recomendación adaptado de la "Minister of Public Works and Government Services Canada"

Esta guía menciona con respecto a la colistina, que no hay ensayos controlados aleatorizados que hayan evaluado varios tratamientos para bacilos gram negativos productores de β -lactamasas o carbapenemasas y requieran tratamiento con polimixina (colistina) o un aminoglucósido.

"Los pacientes que están críticamente enfermos con sospecha de bacteremia asociada a catéter (BAC), y que tienen reciente colonización o infección con un patógeno gramnegativos MDR, deberían recibir como terapia inicial, 2 antimicrobianos contra gramnegativos de diferentes clases (AII). Se recomienda el de-escalamiento del régimen inicial a un solo antibiótico, una vez que los resultados de los cultivos y de susceptibilidad estén disponibles (A-II)"

Opciones de Tratamiento: Recomendaciones en base a Sumarios

El uso de antibióticos en el ámbito hospitalario debe ser prudente, ya que puede influir en el desarrollo de cepas resistentes, especialmente en las UCIs. Los brotes de BGN-MDR se producen debido al uso excesivo de los β -lactámicos o quinolonas. En general, si a cualquier antimicrobiano se le da uso preferente, luego se puede producir resistencia. Un estudio informó un brote después del uso prolongado de antibióticos carbapenem (20 días) y colistimetato (13 días)²⁴.

²² American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416.

²³ Mermel LA, Alon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49(1):1-45.

²⁴ BestPractice. Hospital-acquired pneumonia: Treatment [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 15 nov 2013; citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/720/treatment.html>

Algunos ejemplos de antibióticos utilizados en el tratamiento de una infección confirmada por BGN (por ejemplo, Pseudomonas, Acinetobacter, Klebsiella, Serratia), es una cefalosporina (cefepima, ceftazidima), o un carbapenem (imipenem, meropenem), o un inhibidor de β -lactamasas (piperacilina/tazobactam), o una quinolona (ciprofloxacina, levofloxacina), o un aminoglucósido (amikacina, gentamicina, tobramicina), o una polimixina (colistimetato). La monoterapia con un único antibiótico debería ser suficiente. Sin embargo, pueden emplearse 2 fármacos en combinación, si la infección está en una zona difícil de penetrar, como un absceso pulmonar, empiema, o endocarditis. Los regímenes pueden consistir en la combinación de una cefalosporina, un carbapenem, o un inhibidor de β -lactamasas mas una quinolona, un aminoglucosido o una polimixina. (Tabla N° 2)²⁵.

Tabla 2: Opciones de tratamiento en Neumonías intrahospitalarias en adultos

Línea de tratamiento	Tipos de Neumonía intrahospitalaria	
	Tratamiento empírico de patógenos MDR, incluyendo pseudomonas y MRSA	Tratamiento dirigido a patógenos gram-negativos excluyendo Enterobacteriaceae y Legionella: pseudomonas e infecciones en lugares difíciles de penetrar
1 ^a	Cefepima [1-2 g IV c/8-12h]; o Ceftazidima [2 g IV c/8h]; o Imipenem/Cilastatina [500 mg IV c/6 h; 1 g IV c/8h]; o Meropenem: [1 g IV c/8h]; o Piperacilina/tazobactam: [4.5 g IV c/6h];	Cefepima [1-2 g IV c/8-12h]; o Ceftazidima [2 g IV c/8h]; o Imipenem/cilastatin a[500 mg IV c/6h; 1 g IV c/8h]; o Meropenem [1 g IV c/8h]; o Piperacilina/tazobactam [4.5 g IV c/6h];
+	Ciprofloxacino [400 mg IV c/8-12 h]; o Levofloxacino [750 mg IV c/24 h]; o Amikacina [20 mg/kg IV c/24 h]; o Gentamicina [7 mg/kg IV c/24 h]; o Tobramicina [7 mg/kg IV c/24 h];	Ciprofloxacino [400 mg IV c/8-12h]; o Levofloxacino [750 mg IV c/24h]; o Amikacina [20 mg/kg IV c/24h]; o Gentamicina [7 mg/kg IV c/24h]; o Tobramicina [7 mg/kg IV c/24h]; o Colistimetato: Dosis definida por especialista
+	Linezolid [600 mg IV c/12 h]; o Vancomicina [15 mg/kg IV c/12 h]; o Telavancina [10 mg/kg IV c/24 h]	
Bacterias asociadas	Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae (BLEE), Acinetobacter sp, MRSA, Legionella pneumophila	Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens

En la primera hora, una vez diagnosticada una sepsis grave, se debe administrar antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa antes de la identificación del patógeno; de preferencia después de haber tomado los cultivos. El conocimiento de los patógenos prevalentes a nivel local es importante al momento de decidir el tratamiento empírico; el cual debe administrarse dirigido al presunto sitio de infección. Si no hay evidencia clínica que sugiera el sitio de la infección, se debe dar antibióticos empíricos de amplio espectro. (Tabla N° 3)²⁶.

Tabla 3: Opciones de tratamiento en sepsis en adultos

Línea de tratamiento	Sepsis por fuente de infección				
	Probable fuente de infección: neumonía; con factor de riesgo MDR	+ Probable fuente de infección: ITU	+ Probable fuente de infección: Intra-abdominal	+ Probable fuente de infección: tejidos blandos o articulaciones	+ Probable fuente de infección: origen desconocido
1 ^a	Imipenem/cilastatina [1g IV c/8h] Piperacilina/tazobactam [4.5g IV c/8h]	Ampicilina [1-2g IV c/6h] Cefotaxima [1-2g IV c/8h] Amoxicilina/Clavulanato [1.2g IV c/8h]	Amoxicilina [1g IV c/6h]; o Cefotaxima [1-2g IV c/8h]	Flucloxacilina [2g IV c/6h]; o Nafcilina [1-2g IV c/4-6h] +	Imipenem/cilastatina [1g IV c/8h]; o Meropenem [1g IV c/8h]; o Piperacilina/tazobactam [4.5g IV c/8h]

²⁵ BestPractice. Hospital-acquired pneumonia: Treatment [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 15 nov 2013; citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/720/treatment.html>

²⁶ BestPractice. Sepsis in adults: Treatment [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 13 jun 2013; citado 03 set 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/245/treatment.html>

Línea de tratamiento	Sepsis por fuente de infección				
	Probable fuente de infección: neumonía; con factor de riesgo MDR	+ Probable fuente de infección: ITU	+ Probable fuente de infección: Intra-abdominal	+ Probable fuente de infección: tejidos blandos o articulaciones	+ Probable fuente de infección: origen desconocido
+	Gentamicina [5mg/kg IV c/24 h]	Gentamicina [5mg/kg IV c/24 h]	Metronidazol [500mg IV c/8h]	Metronidazol [500mg IV c/8h]	Gentamicina [5mg/kg IV c/24h]
+	Vancomicina [1g IV c/12h]* Linezolid [600mg IV c/12 h]*		Gentamicina [5mg/kg IV c/24h]		
+	Ciprofloxacino [400mg IV c/8-12 h] [§]				
Otra opción			Piperacilina/tazobactam [4.5g IV c/8h]		
+			Gentamicina [5mg/kg IV c/24h]		
2ª Alergicos a penicilinas	Tigeciclina [100mg IV (dosis de carga), 50mg c/12h]	Ciprofloxacino [500mg IV c/12h]	Tigeciclina: 100mg IV (dosis de carga), 50mg c/12h		
			Gentamicina [5mg/kg IV c/24h]	Clindamicina [300-600mg IV c/6h]	
Otra opción				Tigeciclina: 100mg IV (dosis de carga), 50mg c/12h	
				Metronidazol [500mg IV c/8h]	
Bacterias asociadas	Idem Tabla N° 2	Coliformes Gram-negativos y Pseudomonas	Gram-positivos y gram-negativos, incluyendo anaerobios	Gram-positivos y gram-negativos, incluyendo anaerobios; No SAMR	Gram-positivos y gram-negativos, No SAMR

* Cobertura para MRSA

§ *Quinolona autipseudomonica*

La *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los bacilos aeróbicos más comúnmente considerados en el diagnóstico diferencial de un número de probables infecciones por gram-negativos. La importancia de este organismo, se debe a que es causante de infecciones nosocomiales graves, especialmente en huéspedes inmunocomprometidos; es a menudo resistente a los antibióticos, lo que complica la elección del tratamiento; y se asocia con una alta tasa de mortalidad. Los siguientes antibióticos tienen razonablemente buena actividad contra *P. aeruginosa* y se pueden usar como agentes únicos si los aislamientos son susceptibles mediante pruebas in vitro. La elección entre ellos depende de la localización de la infección, las tasas de resistencia local, los datos de cultivos previos, antecedentes de alergia en el paciente, y su presencia en el petitorio institucional. Ciertos agentes requieren dosis más altas de lo habitual cuando se utiliza para infecciones presuntivas o confirmadas de *P. aeruginosa*²⁷ (Tabla N° 4).

Tabla N° 4: Antibióticos usados para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en adultos

Clase	Agente	Dosis
Penicilinas ^{i, #}	Ticarcilina-clavulanato	3.1g c/4 h
	Piperacilina-tazobactam	4.5g c/6 h; o 3.375g c/4 h ⁱⁱ
Cefalosporinas [#]	Ceftazidima	2g c/8 h
	Cefepima	2g c/8 h
	Cefoperazona	2g c/12 h
Monobactams [#]	Aztreonam	2g c/8 h
Fluoroquinolonas ^{iii, #}	Ciprofloxacino	400mg c/8 h
	Levofloxacino	750mg c/24 h

²⁷ Kanj SS, Sexton DJ. Principles of antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infections [Internet]. Version 15.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 09 ene 2014; citado 03 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/principles-of-antimicrobial-therapy-of-pseudomonas-aeruginosa-infections?source=search_result&search=pseudomonas+aeruginosa&selectedTitle=1~150#H6674980

Clase	Agente	Dosis
Carbapenems ^{iv, #}	Imipenem/cilastatina	500mg c/8 h
	Meropenem	1g c/8 h
	Doripenem	500mg c/8 h
Aminoglucósidos ^{v, §}	Gentamicina	7mg/kg IV c/24h ^{vii}
	Tobramicina	7mg/kg IV c/24h ^{vii}
	Amikacina	20mg/kg IV c/24h ^{vii}
Polimixinas ^{vi, &}	Colistina	2.5-5mg/kg/día como colistina base c/6 - 12 h

ⁱ Ticarcilina (3 g c/4 h) y piperacilina (4 g c/4 h) tienen actividad antipseudomónica, pero no están disponibles en los Estados Unidos sin el inhibidor de β -lactamasa

ⁱⁱ Piperacilina/tazobactam es generalmente infundido por encima de 30 min. Alguna evidencia sugiere que una infusión prolongada (eg. 3.375 g en 4 horas c/8 h) puede estar asociado con mejores resultados en pacientes críticamente enfermos.

ⁱⁱⁱ Las fluoroquinolonas son la única clase de antibióticos con actividad antipseumónica que tienen una formulación oral. Los Carbapenems tienen la probabilidad de inducir resistencia durante el tratamiento.

^{iv} El Imipenem puede ser dado hasta la dosis de 1 g c/8 h en infecciones severas.

^v Los aminoglucósidos son generalmente usados en combinación con β -lactámicos y no deberían ser usados como agentes únicos para otras infecciones que no sean ITU bajo

^{vi} La colistina es generalmente reservado para el tratamiento de infecciones serias causadas por aislamientos de *Pseudomonas* resistentes a otros agentes. La dosis es expresada como colistina base. 1 mg de colistina base \approx 33.375 UI de colistimetato sódico. En casos de enfermedad crítica, se puede administrar una dosis de carga (dependiendo de las circunstancias clínicas, incluyendo la función renal) de 5 a 7.5 mg/kg como colistina base (dosis única).

^{vii} Dosis de aminoglucosidos en base al tratamiento dirigido a patógenos gram-negativos excluyendo *Enterobacteriaceae* y *Legionella*: *pseudomonas* e infecciones en lugares difíciles de penetrar

[#] Antibióticos con buena actividad y pueden ser usados solos

[§] Antibióticos alternativos: pueden ser usados para el tratamiento de cepas MDR

[&] Antibióticos adyuvantes: son activos contra *P. aeruginosa* pero no se recomienda ser usados como agentes únicos debido a su inadecuada eficacia clínica.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Falagas ME, et al;²⁸ realizó un estudio de cohortes retrospectivo, en el que se incluyeron 258 pacientes [174 hombres (67%)], todos los pacientes recibieron colistina IV por al menos 72 h (2000-2007), con diagnóstico de infecciones causadas por BGN-MDR. Entre estos, 222 pacientes (86%) fueron hospitalizados en UCI. La edad media de los pacientes fue de 61 años (15-98 años) y la puntuación media en el APACHE II fue 17 (2-39).

Los resultados del estudio, mostraron un porcentaje de cura del 83.3% en los pacientes que recibieron monoterapia con colistina o colistina combinado con meropenem. En contraste, los pacientes que fueron tratados con colistina combinado con piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam u otros agentes, tuvieron tasas de cura de la infección significativamente menores, 64.7%, 75% y 61.3% respectivamente (Figura N° 1). Hubo 170 infecciones por *Acinetobacter baumannii* (65.9%), *Pseudomonas aeruginosa* 68 (26.4%), *Klebsiella pneumoniae* 18 (7.0%), *Stenotrophomonas maltophilia* 1 (0.4%) y *Enterobacter cloacae* 1 (0.4%).

El análisis multivariado de los datos de supervivencia mostró que dosis más alta diaria colistina [ORa=1.22, IC95% 1.05 – 1.42; P=0.009] y la cura de la infección (ORa=9, IC95% 3.6 – 23.1, p<0.001) se asociaron con una mayor probabilidad de supervivencia. Por otro lado, una puntuación APACHE II alta (ORa=0.89 IC95% 0.84 - 0.95, p<0.001) y el aumento proporcional de la creatinina (ORa=0.21, IC95% 0.1-0.45; P<0.001), así como la presencia de la enfermedad hematológica (ORa=0.23, 95% IC95% 0.08 – 0.66, p=0.006) se asociaron de forma independiente con una menor probabilidad de supervivencia.

El estudio muestra que los pacientes que recibieron monoterapia con colistina o en combinación con meropenem tuvieron un mejor resultado en términos de cura de infección, que los que recibieron la colistina en combinación con otros antibióticos.

²⁸ Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Feb;35(2):194-9.

Figura N° 1: Resultados de infección debido a diferentes patógenos, de acuerdo a los regímenes terapéuticos específicos recibidos

Pathogen	Infection outcome	Regimen					All regimens
		COL monotherapy ^a	COL + MER ^b	COL + PIP/TAZ	COL + SAM	COL + other agents ^c	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cure [n/N (%)]	20/23 (87.0) [*]	99/118 (83.9) ^f	4/6 (67.7)	8/11 (72.7)	7/12 (58.3)	138/170 (81.2)
	Deterioration [n/N (%)]	3/23 (13.0) [*]	19/118 (16.1) ^f	2/6 (33.3)	3/11 (27.3)	5/12 (41.7)	32/170 (18.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cure [n/N (%)]	9/12 (75.0)	24/28 (85.7)	6/10 (60)	1/1	11/17 (64.7)	51/68 (75.0)
	Deterioration [n/N (%)]	3/12 (25.0)	4/28 (14.3)	4/10 (40)	0/1	6/17 (35.3)	17/68 (25.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cure [n/N (%)]	0	11/15 (73.3)	1/1	-	1/2	15/18 (83.3)
	Deterioration [n/N (%)]	0	4/15 (26.7)	0/1	-	1/2	5/18 (27.8)
All pathogens	Cure [n/N (%)]	30/36 (83.3) ^{**}	135/162 (83.3) ^{††}	11/17 (64.7)	9/12 (75.0)	19/31 (61.3)	204/258 (79.1)
	Deterioration [n/N (%)]	6/36 (16.7) ^{**}	27/162 (16.7) ^{††}	6/17 (35.3)	3/12 (25.0)	12/31 (38.7)	54/258 (20.9)

COL, colistin; MER, meropenem; PIP/TAZ, piperacilin/tazobactam; SAM, ampicillin/sulbactam.

Relative comparisons for infections caused by *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* were not meaningful because of the small number of cases.

^{*} Statistically significant differences between groups of patients—COL monotherapy vs. COL + PIP/TAZ or COL + SAM or COL + other agents: *P= 0.076 (not significant) for infections caused by *A. baumannii*; **P=0.05 for infections caused by all pathogens.

[†] Statistically significant differences between groups of patients—COL + MER vs. COL + PIP/TAZ or COL + SAM or COL + other agents: †P= 0.026 for infections caused by *A. baumannii*; ††P= 0.003 for infections caused by all pathogens.

^c Other agents included aminoglycosides (11 patients), imipenem (10 patients), cephalosporins (7 patients), aztreonam (2 patients) and ciprofloxacin (1 patient).

Kasiakou SK, et al.²⁹ realizó un estudio de cohortes, retrospectivo y observacional, en un hospital en Atenas, Grecia; para lo cual se seleccionó pacientes con infecciones causadas por BGN-MDR, durante un período comprendido entre octubre 2000 y enero 2004, con un tratamiento mínimo de 72 horas con colistina. De 152 pacientes, se incluyeron en el estudio 50 pacientes, con un total de 54 cursos de colistina administrados. De los cuales *Acinetobacter baumannii*, fue el patógeno causante de 28/54 (51.9%) de infecciones, seguido por *Pseudomonas aeruginosa* 23/54 (42.6%), y *Klebsiella pneumoniae* 2/54 (3.7%) (Figura N° 2 y 3).

En 6 de 50 pacientes, la colistina fue administrada por una vía alterna a la infusión IV (2, intraventricular; 3, nebulización; 1 como solución de irrigación; 2 murieron). 19 de 50 fueron inicialmente tratados con monoterapia de colistina IV, a 15/19 se les administró un antibiótico contra BGN adicional, durante el curso de tratamiento (11 recibieron un antibiótico; 4, dos antibióticos). En 31/50, uno o dos antibióticos fueron administrados simultáneamente con colistina (60%, meropenem; 34% ampicilina/sulbactam; 22%, ciprofloxacino; 20%, piperacilina; 16%, imipenem; y 14% amikacina y gentamicina).

La mortalidad intrahospitalaria fue 24% (12/50); la respuesta clínica de la infección (cura o mejora) se observó 36/54 episodios (cura, 53.7%; y mejora, 13%).

Además, como parte del artículo se resume las características (número de pacientes, la demografía, sitio[s] de la infección, y el patógeno[s]) y los resultados del tratamiento (mortalidad, resultado de la infección, y nefrotoxicidad) de diferentes estudios publicados de pacientes que recibieron colistina, en cuatro diferentes países. Los porcentajes de curación clínica de la infección son relativamente similares entre los estudios (57% a 73%). Sin embargo, la mortalidad y la nefrotoxicidad varían considerablemente; específicamente la mortalidad varía de 20% en un estudio de 60 casos en Manhattan, Nueva York, a 61.9% en un estudio en Sevilla, España.

Figura N° 2: Respuesta clínica asociada con el tipo de infección y el patógenos responsable (n=54 episodios)

Type of infection or pathogen responsible	Outcome of the infection	
	No. with clinical response/ total (%) ^a	No. unresponsive/ total (%)
Type of infection		
Pneumonia	10/18 (55.6)	8/18 (44.4)
Bacteremia	9/15 (60)	6/15 (40)
Urinary tract infection	6/6 (100)	0/6 (0)
Abdominal infection	5/6 (83.3)	1/6 (16.7)
Meningitis	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)
Surgical site infection	1/2 (50)	1/2 (50)
Catheter-related infection	2/2 (100)	0/2 (0)
Skin (subcutaneous tissue infection)	1/1 (100)	0/1 (0)
Not found	0/1 (0)	1/1 (100)
Total	36/54 (66.7)	18/54 (33.3)
Responsible pathogen		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/28 (67.9)	9/28 (32.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/23 (69.6)	7/23 (30.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/2 (50)	1/2 (50)
Not found	0/1 (0)	1/1 (100)
Total	36/54 (66.7)	18/54 (33.3)

^a Clinical response includes episodes defined as clinical cured or improved.

²⁹ Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3136-46.

**Figura N° 3:** Descripción de susceptibilidad antimicrobial in vitro de patógenos aislados (28 cepas de *Acinetobacter baumannii*, 22 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, y 2 cepas de *Klebsiella pneumoniae*)

Antimicrobial agent	<i>Acinetobacter baumannii</i> ^a		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	No. R/total (%)	No. R + I/total (%)	No. R/total (%)	No. R + I/total (%)	No. R/total (%)	No. R + I/total (%)
Piperacillin	25/27 (92.6)	25/27 (92.6)	11/21 (52.4)	14/21 (66.7)	2/2 (100)	2/2 (100)
Ticarcillin	26/27 (96.3)	26/27 (96.3)	19/20 (95.0)	19/20 (95.0)	1/1 (100)	1/1 (100)
Piperacillin-tazobactam	23/27 (85.2)	24/27 (88.9)	8/22 (36.4)	11/22 (50.0)	0/2 (0)	2/2 (100)
Ticarcillin-clavulanic acid	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)	19/21 (90.5)	20/21 (95.2)	1/1 (100)	1/1 (100)
Ampicillin-sulbactam	1/11 (9.1)	5/11 (45.5)	Not done	Not done	Not done	Not done
Ceftazidime	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)	15/22 (68.2)	21/22 (95.5)	2/2 (100)	2/2 (100)
Cefepime	25/28 (89.3)	27/28 (96.4)	16/22 (72.7)	21/22 (95.5)	0/2 (0)	2/2 (100)
Aztreonam	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)	14/21 (66.7)	20/21 (95.2)	2/2 (100)	2/2 (100)
Imipenem ^c	17/28 (60.7)	21/28 (75.0)	9/21 (42.9)	20/21 (95.2)	0/1 (0)	0/1 (0)
Meropenem	1/28 (3.6)	20/28 (71.4)	11/22 (50.0)	20/22 (90.9)	0/2 (0)	0/2 (0)
Ciprofloxacin	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)	21/22 (95.5)	21/22 (95.5)	1/2 (50)	1/2 (50)
Amikacin	25/28 (89.3)	25/28 (89.3)	18/22 (81.8)	20/22 (90.9)	0/2 (0)	1/2 (50)
Gentamicin	8/28 (28.6)	24/28 (85.7)	16/22 (72.7)	21/22 (95.5)	1/2 (50)	1/2 (50)
Tobramycin	10/28 (35.7)	26/28 (92.9)	19/22 (86.4)	20/22 (90.9)	1/2 (50)	1/2 (50)
Netilmicin	26/27 (96.3)	26/27 (96.3)	17/20 (85.0)	19/20 (95.0)	1/1 (100)	1/1 (100)
Colistin	1/28 (3.6)	1/28 (3.6)	0/21 (0.0)	0/21 (0/0)	0/2 (0)	0/2 (0)

^a El número total de aislamientos fue de 52 (un paciente fue tratado empíricamente y un paciente fue remitido desde otro hospital con diagnóstico de neumonía debido a una cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, pero la prueba de susceptibilidad no estaba disponible). R, resistente; I, sensibilidad intermedia.

^b No a todas las cepas de *Acinetobacter baumannii*, se les evaluó la sensibilidad a ampicilina-sulbactam.

^c La sensibilidad intermedia de los microorganismos a imipenem fue definida por un MIC de 8 mg/litro.

Betrosian AP, et al.;³⁰ en un estudio de cohorte prospectiva, a pacientes adultos críticamente enfermos con neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV), se les asignó aleatoriamente, ampicilina/sulbactam 9g c/8h IV, o Colistina 3MU c/8h IV. Las dosis fueron ajustadas de acuerdo a la depuración de creatinina. Durante el período de estudio se identificó 30 pacientes con *A. baumannii* MDR. La duración del tratamiento fue de 9.2±1.5 días, y 9.9±2.6 días respectivamente.

La resolución de los síntomas y signos se produjo en el 60% (9/15) del grupo colistina y del 61.5% (9/13) en el grupo de Ampicilina/Sulbactam, la mejoría se produjo en el 13.3% (2/15) frente a 15.3% (1/13) y fracaso en 26.6% (4/15) frente a 23% (3/13) respectivamente. La diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura N° 4).

El éxito bacteriológico se logró en el 66,6% (10/15) frente a 61.5% (8/13) en los grupos Colistina y Ampicilina/ sulbactam, respectivamente (p<0.2). Los rangos de mortalidad no fueron estadísticamente significativos para ambos grupos.

Figura N° 4: Resultados clínicos y bacteriológicos, tasas de mortalidad y eventos adversos en ambos grupos de estudio.

	COL group, n = 15 (%)	Amp/Sulb group, n = 13 (%)	p-Value
Clinical			
Success	9 (60)	9 (61.5)	NS
Improvement	2 (13.3)	1 (7.6)	
Failure	4 (26.6)	3 (23)	
Bacteriological			
Success	10 (66.6)	8 (61.5)	NS
a: Eradication	7 (46.6)	6 (46.1)	
b: Suppression	3 (20)	2 (15.3)	
Failure	5 (33.3)	5 (38.4)	
Mortality			
14 Days	3 (20)	2 (15.3)	NS
28 Days	5 (33.3)	3 (30.0)	NS
Adverse effects			
Nephrotoxicity	5 (33)	2 (15.3)	NS
Other	1 (6.6)	2 (15.3)	NS

³⁰ Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Infect. 2008;56(6):432-6.



VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Se ha reportado nefrotoxicidad (disminución de la producción de orina, aumento de la urea y la creatinina sérica, proteinuria, hematuria, cilindros en la orina) con la dosis habitual; también se ha reportado necrosis tubular aguda (hasta 20%) y no necesariamente precedida por insuficiencia renal progresiva. La nefrotoxicidad es generalmente reversible al suspender el medicamento. Incrementos adicionales en la creatinina sérica frecuentemente ocurren durante 1-2 semanas después de la discontinuación de la droga^{31,32}.

Aunque la mayoría de los estudios o reportes de casos publicados hasta 1983 no incluyeron las definiciones de nefrotoxicidad, la experiencia reportada en ese entonces con el uso de polimixinas, principalmente de colistina, reveló una alta incidencia de nefrotoxicidad. La mayoría de estos estudios en la literatura pasada están referidos a la administración de CMS por vía intramuscular³³. Por otro lado, en los últimos tiempos, estudios reportan tasas significativamente menores de nefrotoxicidad asociadas con la administración de colistina (especialmente CMS). Una posible explicación es que tanto la administración de suplementos líquidos, así como el soporte clínico intensivo del paciente crítico, ha mejorado significativamente durante las últimas décadas. Además, el CMS parece estar asociado con una incidencia relativamente menor de nefrotoxicidad en comparación con polimixina B³⁴.

Se ha sugerido que la toxicidad renal de las polimixinas puede ser en parte debido a su contenido de D-aminoácido y al componente ácido graso. Un estudio experimental mostró que la colistina aumentó la conductancia transepitelial del epitelio de la vejiga urinaria, la cual era dependiente de la concentración y tiempo de exposición, así como la concentración del catión divalente. La toxicidad asociada al uso de polimixinas se considera dosis-dependiente³⁵.

Otro efecto adverso reportado con la colistina es la neurotoxicidad (0-7%). Se ha reportado efectos transitorios sobre el sistema nervioso, que incluyen: entumecimiento, o parestesia peribucal o periférica, hormigueo o cosquilleo en las extremidades o lengua, mareos, vértigo, ataxia, visión borrosa y dificultad para hablar, en pacientes que reciben CMS; los mismos que por lo general aparecen dentro de los primeros 4 días de tratamiento y desaparecen cuando es suspendido el medicamento^{36,37}.

Los mecanismos de acción propuestos, incluyen la interacción de las polimixinas con las neuronas, los cuales tienen un alto contenido de lípidos, y se han asociado con la aparición de varios eventos neurotóxicos. Además, la probabilidad de desarrollo de neurotoxicidad se ha asociado directamente con la concentración de la forma activa de polimixinas en sangre. Por su parte, el bloqueo neuromuscular ha sido atribuido a una acción presináptica de las polimixinas, bloqueando la liberación de acetilcolina a la brecha sináptica. Cabe señalar, que al menos ocho casos publicados entre 1964 y 1973

³¹ Michalopoulos A1, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):377-91.

³² DynaMed. Colistimethate [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services; 1995-2014 [Actualizado 18 ene 2013; citado 25 ago 2014]. Disponible: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862>.

³³ Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(8):917-34.

³⁴ Michalopoulos A1, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):377-91.

³⁵ Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10(1):R27.

³⁶ Michalopoulos A1, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):377-91.

³⁷ AHFS Drug Information. Colistimethate sodium [Internet]. Wisconsin: American Society of Health-System Pharmacists; 2014 [Actualizado 2014; citado 25 ago 2014]. Disponible: https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a382860.htm?q=colistimethate&t=search&ss=text&p=1#_hit



correlacionaron la administración intramuscular de polimixinas y el desarrollo de episodios de apnea respiratoria³⁸.

En el estudio realizado por Falagas ME, et al.³⁹, la mortalidad entre los pacientes que recibieron una dosis diaria promedio de colistina de 3 millones UI (38.6%) fue mayor que la mortalidad entre los pacientes que recibieron 6 millones UI (27.8%) y los pacientes que recibieron 9 millones UI (21.7%). En el análisis de nefrotoxicidad, ninguna de las características clínicas registradas, incluyendo dosis promedio y dosis acumulada de colistina, se asoció con el desarrollo de nefrotoxicidad.

En el estudio de Kasiakou SK, et al.⁴⁰; no se observó deterioro de la función renal al final del tratamiento con colistina en comparación a los valores basales, en 46/50 pacientes (92%). Aunque los niveles de creatinina sérica basal aumentaron en una media de 0.3 (\pm 0.8) mg/dl durante el tratamiento con colistina en el grupo de estudio, al final del tratamiento, los niveles de creatinina sérica se redujeron en 0.2 (\pm 1.3) mg/dl en promedio en comparación con los valores basales.

En el estudio de Betrosian AP, et al.⁴¹; al evaluar las reacciones adversas relacionadas al tratamiento antibiótico, se observó nefrotoxicidad en cinco (33.3%) pacientes del grupo Colistina vs dos (15%) en el grupo Ampicilina/Sulbactam; todos los pacientes con nefrotoxicidad tenían insuficiencia renal preexistente; excepto uno en el grupo de Colistina, con función renal normal al enrolamiento. Sin embargo, ninguno de los regímenes de tratamiento fue suspendido debido a este efecto adverso. Erupciones cutáneas temporales y diarrea, fueron observados en dos pacientes del grupo de Ampicilina/Sulbactam. No se observaron efectos secundarios neurotóxicos en ninguno de los pacientes de ambos grupos de tratamiento.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID⁴² a través de la Base de datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS (Uppsala Monitoring Centre), registró hasta Agosto del 2014; 287 clases de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) para colistina; haciendo un total de 1744 casos; de un total de 981 reportes (*Tabla N° 5*)⁴³. Así mismo, a nivel nacional según la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, para el medicamento colistina se ha registrado 1 caso de insuficiencia renal aguda.

Tabla N° 5: Reacciones adversas más prevalentes (\geq 1%) según Base de datos internacional VigiFlow

N°	Terminología en Español	Total	Porcentaje
1°	Resistencia	132	7.8%
2°	Insuficiencia renal aguda	96	5.7%
3°	Azotemia	58	3.4%
4°	Erupción cutánea maculopapular	58	3.4%
5°	Erupción cutánea	52	3.1%
6°	Erupción eritematosa	51	3.0%
7°	Función renal anormal	44	2.6%
8°	Diarrea	39	2.3%

³⁸ Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care. 2006;10(1):R27.

³⁹ Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. Int J Antimicrob Agents. 2010 Feb;35(2):194-9.

⁴⁰ Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaidis GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(8):3136-46.

⁴¹ Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. J Infect. 2008;56(6):432-6.

⁴² Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Colistina). Accesado: 26 Ago 2014. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>

⁴³ Base de datos VigiBase - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Colistina). Accesado: 26 Ago 2014. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>

N°	Terminología en Español	Total	Porcentaje
9°	Parestesia	39	2.3%
10°	Disnea	38	2.3%
11°	Prurito	37	2.2%
12°	Sepsis	28	1.7%
13°	Tos	25	1.5%
14°	Fiebre	25	1.5%
15°	Náuseas	23	1.4%
16°	Insuficiencia renal crónica	23	1.4%
17°	Broncoespasmo	22	1.3%
18°	Urticaria	19	1.1%
19°	Dolor en el pecho	17	1.0%
20°	Aclaramiento de creatinina disminuida	17	1.0%

N=1744 reacciones adversas; se omitieron 56 reacciones reportadas como "Término bajo evaluación de WHO-ART"
 Se consideraron las reacciones adversas $\geq 1\%$

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

En la *Tabla N° 6* se muestra el análisis económico en base al costo de la colistina frente a otros antibióticos indicados en el tratamiento de *P. aeruginosa*, incluidos en el PNUME 2012.

Tabla N° 6: Análisis económico de los antibióticos para el tratamiento de *P. aeruginosa*

Antibióticos	Colistina 100mg inyectable	Colistina 150mg inyectable	Ceftazidima 1g inyectable	Ciprofloxacino 200mg/100mL inyectable	Piperacilina/Tazobactam 4.5g inyectable	Imipenem/Cilastatina 500mg inyectable	Meropenem 500mg inyectable
Precio unitario(S/.)	439.31 ⁴⁴	400.00 ^{45,1}	3.05 ⁴⁶	1.20 ⁴⁷	16.25 ⁴⁸	17.80 ⁴⁹	11.0 ⁵⁰
Dosis diaria máxima	5mg/kg/día	5mg/kg/día	2g c/8h	400mg c/8h	4.5g c/6 h	500mg c/8h	1g c/8h
Duración de tratamiento	14 días	14 días	14 días	14 días	14 días	14 días	14 días
N° unidades por tratamiento	350mg = 4 unidades (aprox 70kg) 56 unidades	350mg = 3 unidades (aprox 70kg) 42 unidades	6g = 6 unidades 84 unidades	1.2g = 6 unidades 84 unidades	18g = 4 unidades 56 unidades	1.5g = 3 unidades 42 unidades	3g = 6 unidades 84 unidades
Costo tratamiento (S/.)	24601.36	16800.00	256.2	100.8	910	747.6	924
Diferencia de costos comparado con Colistina 100mg inyectable (S/.)			-24345.2	-24500.6	-23691.4	-23853.8	-23677.4
Diferencia de costos comparado con Colistina 150mg inyectable (S/.)			-16543.8	-16699.2	-15890.0	-16052.4	-15876.0

¹ Costo de colistina 150mg/2mL: Costo unitario (S/. 320.00) + 25% adicional por gasto de operación

⁴⁴ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

⁴⁵ Orden de compra 000837. H. N. Arzobispo Loayza. Colistina 150 mg/2 mL. 05 Set 2014

⁴⁶ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

⁴⁷ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

⁴⁸ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

⁴⁹ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

⁵⁰ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>



VIII. Resumen del estatus regulatorio

La colistina se encuentra aprobado por la FDA bajo la presentación de Colistimetato de sodio (equivalente a 150mg de colistina base) para ser administrada por vía intramuscular e intravenosa, en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas por cepas sensibles de bacilos gram negativos, particularmente en infecciones causadas por *P. aeruginosa*⁵¹. En la MHRA, de Reino Unido, se encuentra aprobado el colistimetato de sodio (1 millón de UI: 1 MU), polvo para inyección, para ser empleado en el tratamiento de algunas infecciones serias, donde otros antibióticos no son recomendables; y ciertas infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística⁵². Por su parte la EMA, lo tiene aprobado como cápsulas duras (polvo para inhalación), la cual contiene 1.662.500 UI, lo que es aproximadamente igual a 125 mg de colistimetato de sodio, indicado en el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas debidas a *P. aeruginosa* en pacientes ≥ 6 años con fibrosis quística (FQ)⁵³. En Canadá, el colistimetato de sodio (equivalente a 150mg de colistina base), IV e IM, está aprobado para el tratamiento de infecciones crónicas resistentes o agudas graves debido a cepas de bacilos gram-negativos sensibles a colistina, especialmente cuando la infección es causada por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa*; también está indicado en infecciones causadas por *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, o *Klebsiella pneumoniae*⁵⁴. En España, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el colistimetato de sodio 1 MUI (≈ 80 mg de CMS) IV o IM, está indicado para el tratamiento de infecciones graves del tracto respiratorio inferior y del tracto urinario, siempre que los antibióticos convencionales estén contraindicados o sean ineficaces debido a la presencia de resistencias⁵⁵ (Tabla N° 7).

Cabe señalar, que la colistina no está incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS⁵⁶. En el país el colistimetato sódico⁵⁷ está aprobado para el tratamiento de infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de microorganismos gram-negativos; e inicio de tratamiento en infecciones serias cuando se sospecha que son producidas por microorganismos gram-negativos, incluyendo aquellas del tracto respiratorio inferior y el tracto urinario; donde los antibacterianos sistémicos más comúnmente usados pueden estar contraindicados o no son efectivos debido a la resistencia bacteriana⁵⁸.

⁵¹ U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

⁵² Colistimethate Sodium 1 Million I.U. Powder for Solution for Injection [Internet]. PL 18157/0009. UK: Medicine and Healthcare products Regulatory Agency; c2009 [Actualizado 28 set 2009; citado 1 set 2014]. Disponible: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con059992.pdf>

⁵³ Human medicine: Find medicine [Internet]. European Union: European Medicines Agency; c2014 [citado 31 ago 2014]. Disponible:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001225/human_med_001507.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

⁵⁴ Drug Product Database Online Query [Internet]. Canada: Health Canada; c2014 [citado 09 set 2014]. Disponible:<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=88833&lang=eng>

⁵⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Colistimetato de sodio [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2004 [Actualizado ago 2004; citado 9 set 2014]. Disponible: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66292/66292_ft.pdf

⁵⁶ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 18 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado Oct 2013; citado 9 set 2014]. Disponible: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

⁵⁷ Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 09 set 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

⁵⁸ Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. Colistina 100 mg/2 mL [Fecha de consulta: 10 Set 2014]

Tabla N° 7: Indicaciones y dosis aprobadas para colistimetato de sodio

FDA ⁵⁹	MHRA ⁶⁰	Health Canada ⁶¹	AEMPS ⁶²	DIGEMID ⁶³	EMA ⁶⁴
<p>Indicación Bacterias aeróbicas Gram-negativas: <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>No indicado para: Proteus, o Neisseria</p>	<p>Indicación Algunas infecciones serias donde otros antibióticos no son recomendables. Aquellas infecciones incluyen algunos tipos de neumonías y algunas infecciones renales o vesicales. Ciertas infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística</p>	<p>Indicación Infecciones crónicas resistentes o agudas graves debido a cepas de bacilos gram-negativos sensibles a colistina, especialmente <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, Infecciones causadas por <i>Aerobacter aerogenes</i>, <i>Escherichia coli</i>, o <i>Klebsiella pneumoniae</i>.</p>	<p>Indicación Infecciones graves del tracto respiratorio inferior y del tracto urinario, siempre que los antibióticos convencionales estén contraindicados o sean ineficaces debido a la presencia de resistencias</p>	<p>Indicación Infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de Gram-negativos. Inicio de tratamiento de infecciones serias por Gram- negativos incluyendo tracto respiratorio inferior y urinario, donde los antibióticos sistémicos comúnmente usados están contraindicados o no son efectivos debido a resistencia bacteriana.</p>	<p>Indicación Tratamiento de infecciones pulmonares crónicas debidas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en pacientes con fibrosis quística de 6 años de edad y mayores</p>
<p>Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2.5 - 5 mg/kg/día de colistina base, en 2 - 4 dosis/día [CICr ≥80] • 2.5 - 3.8 mg/kg/día de colistina base, en 2 dosis/día [CICr 50-79] • 2.5 mg/kg/día de colistina base, en 1 - 2 dosis/día [CICr 30-49] • 1.5 mg/kg/día de colistina base, cada 36 horas [CICr 10-29] 	<p>Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos (>60Kg): 1-2 MU tid. Max 6 MU en 24h • 1-2 MU, c/8h [CICr 20-50] • 1 MU, c/12-18h [CICr 10-20] • 1 MU, c/18-24h [CICr <10] • Niños (hasta 60 Kg): 50000 U/kg/día, Max 75000 U/Kg/día c/8h) • 12500-16000 U/kg, c/8h [CICr 20-50] • 12500 U/kg, c/12-18h [CICr 10-20] • 8000 U/kg, c/18-24h [CICr <10] 	<p>Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/día (5 mg/kg), en 4 o 2 dosis/día [Crs(mg/100 mL) 0.7-1.2; UreaCl(%) 80-100] • 150-230 mg/día (2.5-3.8 mg/kg), en 2 dosis/día [Crs(mg/100 mL) 1.3-1.5; UreaCl(%) 40-70] • 133-150 mg/día (2.5 mg/kg), en 2 o 1 dosis/día [Crs(mg/100 mL) 1.6-2.5; UreaCl(%) 25-40] • 100 mg/día (1.5 mg/kg), c/36 h [Crs(mg/100 mL) 2.6-4.0; UreaCl(%) 10-25] 	<p>Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-6 MU, 3 veces/día [Crs(mg/100 mL) 0.68-1.19; CrCl(%) 76-100] • 2-3 MU, 2 veces/día [Crs(mg/100 mL) 1.20-1.46; CrCl(%) 40-75] • 1.5-2 MU, 1-2 veces/día [Crs(mg/100 mL) 1.47-2.42; CrCl(%) 25-40] • 0.6-1 MU, c/36 h [Crs(mg/100 mL) 2.43-3.85; CrCl(%) <25] 	<p>Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/día (5 mg/kg), en 4 o 2 dosis/día [Crs(mg/100 mL) 0.7-1.2; UreaCl(%) 80-100] • 150-230 mg/día (2.5-3.8 mg/kg), en 2 dosis/día [Crs(mg/100 mL) 1.3-1.5; UreaCl(%) 40-70] • 133-150 mg/día (2.5 mg/kg), en 2 o 1 dosis/día [Crs(mg/100 mL) 1.6-2.5; UreaCl(%) 25-40] • 100 mg/día (1.5 mg/kg), c/36 h [Crs(mg/100 mL) 2.6-4.0; UreaCl(%) 10-25] 	<p>Dosis 1 cápsula inhalada 2 veces/día (c/12h)</p>
<p>Vía de administración: IM e IV</p>	<p>Vía de administración: IM e IV</p>	<p>Vía de administración: IM e IV</p>	<p>Vía de administración: IM e IV</p>	<p>Vía de administración: IM, IV e inhalatorio</p>	<p>Vía de administración: Inhalatoria (polvo)</p>
<p>Aprobación: Jun 1970</p>	<p>Aprobación: Set 2009</p>	<p>Aprobación: Dic 1974</p>	<p>Aprobación: Ago 2004</p>	<p>Aprobación: Dic 2008</p>	<p>Aprobación: Feb 2012</p>

⁵⁹ U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>

⁶⁰ Colistimethate Sodium 1 Million I.U. Powder for Solution for Injection [Internet]. PL 18157/0009. UK: Medicine and Healthcare products Regulatory Agency; c2009 [Actualizado 28 set 2009; citado 1 set 2014]. Disponible: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con059992.pdf>

⁶¹ Drug Product Database Online Query [Internet]. Canada: Health Canada; c2014 [citado 09 set 2014]. Disponible: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=88833&lang=eng>

⁶² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Colistimetato de sodio [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2004 [Actualizado ago 2004; citado 9 set 2014]. Disponible: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66292/66292_ft.pdf

⁶³ Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 09 set 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

⁶⁴ Human medicine: Find medicine [Internet]. European Union: European Medicines Agency; c2014 [citado 31 ago 2014]. Disponible: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001225/human_med_001507.jsp&mid=WC0b01ac058001d124



IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Colistimetato sódico (equivalente a colistina) inyectable para las indicaciones solicitadas en el presente informe, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por que ya existen alternativas terapéuticas de eficacia y seguridad demostrada.