



INFORME TÉCNICO N° 020 – 2009

Colistimetato sódico (100mg colistina/2ml) inyectable.

2. ANALISIS¹

2.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

ATC/DCI: ²	J01XB01/ colistimetato
DDD: ³	3 MU parenteral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ⁴	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Noviembre 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Infecciones por Pseudomona Resistente

2.2 INTRODUCCION

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-resistentes. Algunos de los patógenos más problemáticos resistentes a los antimicrobianos incluyen entre las bacterias gram negativas a *Pseudomona aeruginosa*.⁵

Pseudomona aeruginosa es responsable del 10-15% de las infecciones nosocomiales en el mundo, frecuentemente estas infecciones son difíciles de tratar debido a la natural resistencia de las especies, como la frecuente habilidad de adquirir mecanismos de resistencia a múltiples grupos de agentes antimicrobianos.^{6,7}

Los bacilos gram negativos son frecuentemente asociados con infecciones nosocomiales en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), particularmente en neumonía asociada al ventilador e infecciones del tracto urinario asociadas al catéter. Uno de los patógenos resistentes encontrados entre los pacientes de la UCI es *Pseudomona aeruginosa* resistente a imipenem y *Pseudomona aeruginosa* resistente a cefalosporinas de tercera generación, tales como cefotaxima, ceftriaxona, o ceftazidima. Los datos evaluados por el National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) muestran que las

¹ Base de datos de Solicitudes de Medicamentos Fuera de Petitorio DIGEMID, revisado 03 de junio de 2009.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

⁴ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)

⁵ Philip D. Lister,1* Daniel J. Wolter,2 and Nancy D. Hanson1, Antibacterial-Resistant *Pseudomona aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms,, CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Oct. 2009, p. 582–610.

⁶ Strateva T., Yordanov D, *Pseudomona aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance, Journal of Medical Microbiology (2009), 58, 1133–1148.

⁷ Mesaros N, et al, *Pseudomona aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium, Clin Microbiol Infect 2007; 13: 560–578



tasas de resistencia entre los patógenos aislados de pacientes de la UCI son más altas comparadas con los pacientes que no son de la UCI. Las tasas de resistencia a fluoroquinolonas (ofloxacino o ciprofloxacino) reportados por el NNIS tienen un rápido incremento sobre la pasada década.⁸

El informe presentado por el Instituto Nacional de Salud (INS) que consolida la información procedente de diferentes hospitales del Ministerio de Salud (MINSA) y EsSALUD durante el periodo 2002-2007, enfocado a los aislamientos bacterianos que han sido obtenidos a través de muestras de pacientes que se encontraban hospitalizados, incluye a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* por ser las bacterias de mayor aislamiento de origen hospitalario. *Pseudomona aeruginosa* es uno de los microorganismos frecuentemente causantes de infecciones intrahospitalarias, especialmente en las unidades de cuidado intensivo, lo que aumenta las tasas de mortalidad, muestra alta resistencia frente a todos los antibióticos vigilados, siendo esto preocupante, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas a través de los años por antibiótico vigilado.⁹

Porcentajes de resistencia de *Pseudomona aeruginosa* de origen hospitalario. Años 2002-2007⁹:

Años	GEN	TZP	CIP	CAZ	IPM	MEM	AMK	FEP	ATM
2002			31	14	11		38		
2003	67	41	67	57	46	51	60	60	54
2004	71	35	68	59	51	52	58	61	50
2005	57	26	55	47	33	40	48	47	40
2006	65	42	55	48	26	44	43	45	44
2007	55	33	50	54	29	43	40	47	50

No reportado, o con n < 30
GEN=Gentamicina,
TZP=Piperacilina/tazobactam,
CIP=Ciprofloxacina,
CAZ=Ceftazidima, IPM=Imipenem,
MEM=Meropenem, AMK=Amikacina,
FEP=Cefepime, ATM=Aztreonam

p=0,242 p=0,224 p=0,242 p=0,224 p=0,224 p=0,224 p=0,224 p=0,242 p=0,242

Según el estudio descriptivo microbiológico realizado en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Guillermo Almenara, durante un periodo de tres años (2004-2006) basado en la revisión de los resultados de laboratorio obtenidos de pacientes hospitalizados en la UCI, orientado a determinar los microorganismos más frecuentes de pacientes hospitalizados en el lapso comprendido entre enero del 2004 a diciembre del 2006 y determinar su sensibilidad y resistencia a los antibióticos; se aislaron en los tres años de estudio 1 322 bacterias, el 52,9% corresponde a bacterias gram negativas, siendo el germen más frecuentemente aislado en estos tres años *S. aureus*, (24,2%), mientras que *Pseudomona aeruginosa* representó el 14,8% del total de gérmenes aislados. Los gérmenes más frecuentemente aislados de las vías respiratorias fueron el *S. aureus* (28,9 %) y *Pseudomona aeruginosa* (28,5 %); en los urocultivos predominó *E. coli* (33,9%), *P. aeruginosa* (17,5 %). *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter* son bacterias con resistencia creciente tanto a los antibióticos tradicionales como a los modernos.¹⁰

Según Rivera y Col, en un estudio realizado en Cajamarca entre noviembre de 2005 y febrero de 2006; se encontró que un 57% de *Pseudomona aeruginosa* aislada en reservorios de un hospital eran productores de betalactamasa clásica, se tomaron 97 muestras de posibles reservorios de *Pseudomona aeruginosa* mediante hisopados del mobiliario, lavatorios, cunas, incubadoras y elementos de limpieza que se encontraban en

⁸ Scott K. Fridkin., and Robert P. Gaynes, Antimicrobial Resistance In Intensive Care Units, Clinics in Chest Medicine, Volume 20 • Number 2 • June 1999.

⁹ Instituto Nacional De Salud, Boletín Semanal, Año 6 N.º 32 13 de agosto de 2009, <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/boletin/pdf/Bol322009.pdf>

¹⁰ Paz E, Ponce de León D, Ramírez R, Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006., Acta Med Per 25(3) 2008.



el servicio de neonatología del Hospital Regional de Cajamarca, el análisis determinó que el 21% (20/97) de cultivos fueron positivos a *P. aeruginosa*, de ellos 45% (9/20) fueron productores de la enzima betalactamasa clásica (BLC) y 10% (2/20) productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), el mayor porcentaje de aislamientos se encontraron en el lavatorio/grifo (65%) que fue superior al hallado en las incubadoras ($p < 0,05$). Sólo se encontraron dos aislamientos de BLEE, los cuales fueron muestreados en el lavatorio/grifo.⁸

Pseudomonas aeruginosa es uno de los patógenos nosocomiales más importantes en los servicios de neonatología, ocupando los primeros lugares de frecuencia en los aislamientos durante brotes de infecciones intrahospitalarias; en las unidades de cuidados intensivos neonatales es frecuente en casos de bacteriemias, diarreas y neumonías, infecciones que se han asociado a la contaminación por fuentes comunes como grifos de agua, lavatorios, detergentes y antisépticos, equipos y procedimientos. Se han descrito como posibles reservorios de *Pseudomonas aeruginosa*, incubadoras contaminadas, equipos de terapia respiratoria y lavatorios, cunas en unidades de cuidados intensivos neonatales y sumideros de bañeras donde además se las clasifica como multidrogorresistente.¹¹

Pseudomonas aeruginosa tiene dos modos de expresión de la virulencia, el resultado de al menos dos formas de comportamiento patogénico distinto: se puede quedar confinada a los pulmones como un colonizador crónico, indolente, como ocurre en Fibrosis Quística, o puede invadir los tejidos, causando neumonía o bacteriemia, con sus complicaciones, shock séptico y muerte.¹²

La mayoría de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* involucradas en infecciones son tanto invasivas y toxigénicas, como resultado de la producción de factores de virulencia de superficie (que permite la adhesión bacteriana, la colonización y la invasión) y secreción de factores de virulencia (puede existir daño tisular o desencadenamiento de la producción de citoquinas), la combinación de los determinantes de factor de virulencia para cada cepa tiende a determinar los síndromes específicos que acompañan a una infección.⁶

P. aeruginosa representa un fenómeno de resistencia antibiótica y prácticamente ha demostrado todos los mecanismos conocidos enzimáticos y mutacionales de resistencia bacteriana, este microorganismo muestra una marcada capacidad de resistencia a los antibióticos, tanto intrínsecamente (expresión de enzima beta lactamasa y las bombas de eflujo, combinada con una baja permeabilidad de la membrana externa) o la adquisición de genes de resistencia (genes de betalactamasa o enzimas inactivadoras de aminoglucósidos o modificación del sitio de acción), sobre expresión de bombas de eflujo, expresión disminuidas de porinas o mutación en los sitios de acción de quinolonas. Es preocupante porque estos mecanismos se presentan frecuentemente en forma simultánea y confiere fenotipos multiresistentes.^{6, 7,}

La resistencia a aminoglucósidos se debe a la presencia de uno o más de los siguientes mecanismos: la inactivación de la droga por los antibióticos, enzimas modificadoras (AMEs) producidas por las bacterias, las alteraciones del ribosoma que impiden que el

¹¹ Rivera M, Rodríguez C, Huayán G, *Pseudomonas aeruginosa* productora de betalactamasa clásica y de espectro Extendido en Reservorios de un servicio de neonatología, Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2008; 25(2): 250-52.

¹² Reuben Ramphal, Epidemiology and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection, UpToDate, Last literature review for version 17.2: mayo 1, 2009.

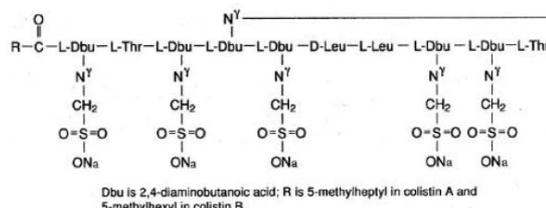


fármaco se una a su sitio de acción, o la pérdida de la permeabilidad de la célula bacteriana a la droga. Los genes que codifican para las AME, los mecanismos más comunes de la resistencia, se puede pasar de un organismo a otro en plásmidos y transposones. Las AME varían en su especificidad de drogas, y muchos microorganismos pueden producir uno o más AME, además, la mayoría de las AME desactiva más de un aminoglucósido. Por lo tanto, la resistencia a un aminoglucósido, no puede predecir la resistencia a los otros. En general, la resistencia es relativamente común en *P. aeruginosa*^{13,14}

2.3 FARMACOLOGÍA

Las polimixinas son antibióticos polipeptídicos, cíclicos y policatiónicos, con una cadena de ácido graso unido al péptido y se comportan como detergentes catiónicos, tienen una parte hidrofílica (el péptido) con alta carga positiva que por atracción electrostática se une a la superficie de la membrana cuya carga neta es negativa. Por otro lado, el extremo lipofílico (la cadena lateral de ácido graso) por interacciones hidrofóbicas se une a los fosfolípidos de la membrana. Como resultado se desorganiza la estructura de la membrana y aumenta su permeabilidad, con la pérdida de metabolitos esenciales. La mayor presencia de fosfolípidos en la membrana de las bacterias gramnegativas hace que estas sean más sensibles que las grampositivas a la acción de estos agentes. Son activos exclusivamente frente a bacilos gramnegativos aerobios, incluidos *P.aeruginosa* y *A.baumannii* multirresistentes. No son activos frente a microorganismos anaerobios, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Neisseria spp.* y *B. cepacia*.¹⁵

Polimixina E (colistina) fue aislada de *Bacillus colistinus* en 1961, fue inicialmente formulado en combinación con un anestésico local (dibucaina HCl), buffer y timerosal solo para uso intramuscular, en los años 1960 una nueva preparación fue introducida para administración intravenosa.¹⁶



La agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprueba el uso de colistimetato sódico para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas causadas por cepas de *Pseudomona aeruginosa* sensibles. Colistimetato parenteral puede ser usado para la terapia inicial en infecciones serias en las que se sospecha que son debido a organismos gram negativos y en el tratamiento de infecciones por bacilos patógenos gram negativos susceptibles. Para reducir el desarrollo de resistencia bacteriana y mantener la efectividad, debería usarse solo para tratar o prevenir infecciones que son probadas o fuertemente sospechosas causadas por bacterias susceptibles. Cuando la información del cultivo y susceptibilidad están disponibles, se debería considerar en seleccionar o modificar la terapia antibacteriana, en ausencia de estos datos, la epidemiología local y patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.¹⁷

¹³ Centers for Disease Control and Prevention, http://www.cdc.gov/NCIDOD/DHQP/ar_lab_amino.html

¹⁴ Hooper D., Emerging Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance, Emerging Infectious Diseases Vol. 7, No. 2, March-April 2001.

¹⁵ Calvo J.; Martinez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos, Enferm Infecc Microbiol Clin.2009;27(1):44-52

¹⁶ Evans M, Feola D, Rapp R, Polymyxin B sulphate and Colistin: Old antibiotics for emerging multiresistant Gram-Negative Bacteria, Ann Pharmacother 1999; 33:960-7.

¹⁷ Label:Coly-Mycin® M Parenteral, Food and Drug Administration (FDA), http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050108s0261bl.pdf



El Formulario Nacional Británico considera que el antibiótico polimixina, colistina es activo contra organismos gram negativos, incluyen *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *klebsiella pneumoniae*; debe ser reservado para infecciones por gram negativos resistente a otros antibacterianos.¹⁸

La agencia reguladora de medicamentos de España aprueba el uso de colistimetato por vía intravenosa 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 resistencias.¹⁹

Las dosis para pacientes pediátricos y adultos intravenoso o intramuscular debe ser dada en 2 a 4 dosis, de 2.5 a 5mg/kg por día por pacientes con función renal normal, dependiendo de la severidad de la infección. Las dosis diarias debe ser reducida en pacientes con falla renal.¹⁷

Renal Function	Degree of Impairment			
	Normal	Mild	Moderate	Considerable
Plasma creatinine, mg/100 mL	0.7-1.2	1.3-1.5	1.6-2.5	2.6-4.0
Urea clearance, % of normal	80-100	40-70	25-40	10-25
Dosage				
Unit dose of Coly-Mycin M, mg	100-150	75-115	66-150	100-150
Frequency, times/day	4 to 2	2	2 or 1	every 36 hr
Total daily dose, mg	300	150-230	133-150	100
Approximate daily dose, mg/kg/day	5.0	2.5-3.8	2.5	1.5

Note: The suggested unit dose is 2.5-5 mg/kg; however, the time INTERVAL between injections should be increased in the presence of impaired renal function.

La concentración plasmática máxima ocurre a los 30 minutos después de una administración intravenosa de colistina metasulfonato, el volumen de distribución en adultos es de 10.9 a 38 litros, colistimetato sódico es hidrolizado a derivados sulfometilados y colistina, la excreción es 60% renal sin cambios, la vida media de eliminación en adultos y niños es de 2-3 horas^{16,20}.

En el país se tiene un Registro Sanitario de Colistimetato sódico 100mg/2ml polvo para solución inyectable.²¹

2.4 EFICACIA

Luego de una búsqueda de la evidencia científica en las bases disponibles (Pubmed, Tripdatabase, Cochrane, entre otros) sobre la eficacia de Colistimetato sódico para el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomona aeruginosa* resistente a tratamiento con diversos antimicrobianos, se encontraron los siguientes estudios:

Reina y colaboradores realizaron un estudio prospectivo de cohortes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en un Hospital General de Argentina, cuyo objetivo fue valorar la disfunción renal y los resultados en el tratamiento con colistina vs. otros antibióticos; 185 pacientes infectados con *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa* después de una estancia de más de 48 horas en UCI, 55 pacientes en el grupo de colistina y 130 en el grupo no colistina (carbapenemas 81%, ampicilina/sulbactam 11.5%, piperacilina/tazobactam 3%, ceftazidima 3%, ciprofloxacino 1.5%, y cefepima 0.8%, tratamiento con aminoglicosidos fue prescrito en el 36% de los pacientes), las cohortes fueron similares en las edades, estado médico APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), y calificación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). La

¹⁸ Polymyxin, British National Formulary, Ed 58, <http://bnf.org/bnf/bnf/58/3880.htm>

¹⁹ FICHA TÉCNICA Colistimetato de sodio, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (Versión 0.4; Julio 2004).

<https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66292&formato=pdf&formulario=FICHAS>

²⁰ DRUGDEX Evaluations, Colistimethato, MICROMEDEX, Last Modified: August 03, 2009.

²¹ Sistema Integrado de Información SI DIGEMID revisado noviembre 2009.



curación clínica fue definida como una normalización simultánea de: temperatura ($\leq 38^{\circ}\text{C}$), conteo de leucocitos ($\leq 10000/\text{mm}^3$) y $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (>187). Antes del tratamiento los niveles de creatinina fueron 0.9 ± 0.2 en el grupo de colistina y 0.9 ± 0.1 en el grupo no colistina; después del tratamiento los valores fueron 1.0 ± 0.3 en ambos grupos. La infección más frecuente fue neumonía asociada al ventilador: 53% (grupo colistina) vs 66% (grupo no colistina), *Pseudomonas* fue la causa en 35% y 53% respectivamente. En el grupo no colistina el 81% de los pacientes fueron tratados con carbapenemos, no se encontraron diferencias en la frecuencia de la cura clínica en el día 6 de tratamiento (15% y 17%) o en la mortalidad (29% y 24%). Colistina parece ser tan segura y tan eficaz como otros antimicrobianos para tratamiento de la sepsis por *Acinetobacter* y *Pseudomonas* en pacientes críticamente enfermos.²²

En el estudio de cohorte, retrospectivo realizado en la Universidad de Texas, por Hachem y colaboradores, en el que recolectaron datos clínicos y demográficos en 95 pacientes con cáncer y con infecciones causadas por *Pseudomonas* multidrogorresistente (PMDR) entre enero de 2001 y enero de 2004, tratados con colistina (grupo colistin) o algún agente antipseudomónico activo (un antibiótico betalactámico o quinolona) (grupo control), en el que se definió PMDR como un organismo que fue resistente por lo menos a tres de las cinco clases de agentes antimicrobianos antipseudomónicos: carbapenemo, quinolonas, piperacilina/tazobactam o ticarcilina/ácido clavulánico, cefepime o ceftazidima y aminoglucósidos, 31 pacientes fueron tratados con colistina y 64 fueron tratados con un régimen anti-pseudomónico no-colistina. 25 pacientes (81%) en el grupo colistina y 40 pacientes (63%) en el grupo control tuvieron una clasificación APACHE II de >15 ($p=0.074$), la tasa de respuesta global fue de 52% en el grupo de colistina y 31% en el grupo control ($p=0.055$). El análisis de regresión logística múltiple muestra que los pacientes tratados con colistina tuvieron 2.9 veces (95% intervalo de confianza, 1.1 a 7.6 veces) mayor probabilidad que el grupo control de experimentar una respuesta clínica de la terapia ($p=0.026$). El tratamiento con colistina puede ser una terapia alternativa útil o preferida de esta infección causada por P MDR en pacientes con cáncer.²³

En el estudio de cohorte retrospectivo realizado por Vicente y colaboradores, sobre colistimetato sódico para el tratamiento de infecciones por bacterias gram negativas multiresistentes, cuyo objetivo fue valorar la eficacia y toxicidad de colistina intravenosa en el tratamiento de infecciones debido a bacterias gram negativas multidrogo resistente, 60 pacientes reciben colistimetato sódico (dosis promedio 4.4 mg/kg/día; duración promedio 20 días), las infecciones más frecuentes fueron: neumonía o traqueobronquitis (63.3%), infección intrabdominal (10%), infección del tracto urinario (8.3%), infecciones en el sitio de la cirugía (6.6%), bacteriemia primaria (5%), infección por catéter (3.3%), meningitis (1.6%), infecciones de tejidos blandos (1.6%). Las bacterias responsables fueron *Acinetobacter spp.* (50%), *Pseudomonas aeruginosa* (23.3%), *K. pneumoniae* (13.3%), *Enterobacter spp.* (10%), *E. coli* (1.6%) y *S. maltophilia* (1.6%). Ocho pacientes (1.3%) recibieron colistina monoterapia y 52 (87%) recibieron terapia combinada con otros antibióticos como beta lactámicos (5 casos), aminoglucósidos (14), betalactámicos y aminoglicosidos (15, o ciprofloxacino (8). Una respuesta favorable fue observada en 43 casos (71.7%). La mortalidad total fue 26.7% a pesar del uso común de terapia

²² Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, Canales H, Gonzalvo R, Vidal G, Martins G, Das neves A, Santander O, Ramos C, Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study, *Intensive Care Med* (2005) 31:1058–1065.

²³ Hachem R et al, Colistin Is Effective in Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Cancer Patient, *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, June 2007, p. 1905–1911



combinada con aminoglicósidos (48%). Colistina parece ser una droga efectiva y segura para las infecciones severas por bacterias gram negativas multiresistentes.²⁴

Sabuda y colaboradores realizan una revisión retrospectiva, descriptiva, sobre la utilización de colistina para el tratamiento de pacientes quienes fueron infectados con *Pseudomona aeruginosa* productoras de metalo-beta-lactamasa (MBL), fueron incluidos pacientes hospitalizados que fueron tratados con colistina (150mg base) entre enero 2000 y diciembre 2005, pacientes menores de 18 años y pacientes con fibrosis quística fueron excluidos, 28 cursos de colistina fueron recibidos por 22 pacientes, la mayoría de estos tratamientos fueron dirigidos contra *Pseudomona* productoras de MBL. La mitad de los pacientes recibieron nebulización de colistina. Colistina intravenosa fue administrada a 12 pacientes por un promedio de 14.7 ± 13.8 días (rango de 3.7-46 días). Altas dosis fueron usadas 125mg cada 6 horas ó 6mg/kg/día. Ocho de 12 pacientes (67%) tratados con colistina IV respondieron total o parcialmente. El uso de colistina iv fue asociada con una respuesta favorable, pero neurotoxicidad promedio ocurrió en dos tercios de los pacientes. Se concluyó que colistina puede ser un medicamento útil cuando las opciones son limitadas.²⁵

El estudio retrospectivo realizado por Montero y colaboradores sobre la efectividad y seguridad de colistina para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomona aeruginosa* multidrogo resistente (MDRP) cuyo objetivo fue describir los resultados clínicos y microbiológicos, incluyó a todos los pacientes tratados con colistina entre enero 1997 y diciembre 2006 en un hospital universitario, considerándose a aquellos que recibieron tratamiento de colistina por más de tres días seguidos de un episodio de infección activa con MDRP, MDRP fue definida como la presencia de síntomas locales y/o sistémicos de infección atribuible a MDRP. 121 episodios fueron identificados, la dosis promedio diaria fue de 240mg/día, 28.9% de pacientes recibieron colistina intravenosa o nebulizada. El resultado fue favorable en diez casos de bacteriemia (62.5%, n = 16), 43 casos de infección bronquial (72.9%, n = 59), 13 casos de neumonía (65%, n=20), 11 casos de infección urinaria (84.4%, n=13), ocho casos de infecciones de piel y tejidos blandos (72.7%, n=11), un caso de artritis y un caso de otitis. La erradicación fue alcanzada en 31 de 89 casos (34.8%). El análisis multivariado, los factores asociados con la no erradicación de MDRP fueron fumar (OR 3.5; 95% CI 1.1-10.4; p=0.02); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR 2.8; 95% CI 1-7.6); e infección previa con *Pseudomona aeruginosa* (OR 3.2; 95% CI 1.1-9.3). Neurotoxicidad ocurre en 10 casos (8.3%), con factores previos asociados a insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, y uso de aminoglucósidos. La mortalidad global fue 16.5% y la mortalidad asociada a MDRP fue 12.4% y fue alta en pacientes con neumonía o bacteriemia (36.1%) más que en otro tipo de infecciones (8.2%). Colistina es una opción segura y efectiva para el tratamiento de infecciones MDRP, con resultados clínicamente aceptables. Sin embargo la erradicación bacteriológica es difícil de lograr, especialmente en pacientes con COPD.²⁶

Levin y colaboradores, realizan un estudio de colistina intravenosa como tratamiento para 60 infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente, los pacientes con infecciones causadas por estas bacterias quienes fueron hospitalizados durante el periodo de enero 1993 a diciembre

²⁴ Pintado V. et al., intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug resistant gram negative bacteria, *Journal of Infection* (2008) 56, 185-190.

²⁵ DM Sabuda, K Laupland, J Pitout, et al. Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomona aeruginosa*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(6):413-418.

²⁶ Montero M, Horcajada J, Alvarez Lerma F, Grau S, Riu M, Sala M, Knobel H, Effectiveness and safety of Cloistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomona aeruginosa* Infections, *Infection* 2009; 37:461-465.



1994 fueron tratados con colistina intravenosa (colistimetato sódico) fueron incluidos en el estudio, los pacientes tenían condición clínica APACHE II 13.1 ± 7.0 (rango 2-34), tratados con 2.5 a 5mg de colistina/kg/día hasta un máximo de 300mg, 31(52%) infecciones ocurrieron en la UCI, 8 (13%) en la unidad de transplante y 21 (35%) en salas quirúrgicas, 56 (93%) de las infecciones tuvieron tratamiento previo con otros antimicrobianos; las muestras aisladas fueron resistentes a ticarcilina y piperacilina ($MIC > 64 \text{mcg/mL}$), ceftazidime ($MIC \geq 64 \text{mcg/mL}$), aztreonam ($MIC \geq 32 \text{mcg/mL}$), amikacina ($MIC \geq 32 \text{mcg/mL}$), gentamicina ($MIC \geq 8 \text{mcg/mL}$), ciprofloxacino ($MIC \geq 4 \text{mcg/mL}$), e imipenem ($MIC > 8 \text{mcg/mL}$), un buen resultado ocurrió en 35 (58%) de los casos. De los casos confirmados, 28 (67%) tuvieron un buen resultado, y de los casos probables, siete (39%) tuvieron un buen resultado, colistina puede ser una buena opción para el tratamiento de infecciones severas causadas por *Pseudomona aeruginosa* y *A baumannii* multidrogaresistente.²⁷

Markou y colaboradores, en el estudio de colistina intravenosa para el tratamiento de sepsis por bacilos gram negativos en pacientes críticos en el que se incluyeron pacientes con sepsis causada por bacilos gram negativos resistentes a todos los antibióticos con la excepción de colistina, los que fueron tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos, el diagnóstico de infección esta basado en los datos clínicos y aislamiento de bacterias. 24 pacientes (edad promedio 44.3 años, score APACHE II 20.6) recibieron 26 cursos de colistina. La respuesta clínica fue observada por el 73% de los tratamientos, la sobrevivida a los 30 días fue de 57.7%, la duración promedio de tratamiento con colistina fue de 13.5 días (rango de 4-24 días), en todos los casos un segundo antibiótico (ceftazidime, piperacilina/tazobactam o carbapenemo) fue adicionado al régimen terapéutico, este medicamento tiene un perfil de seguridad aceptable y su uso debe considerarse en las infecciones graves con bacilos Gram-negativos multirresistentes.²⁸

En la revisión realizada por Evans y colaboradores sobre polimixina B sulfato y colistina, se realiza una evaluación de la química, espectro antibacteriano, dosis, farmacocinética, toxicidad e indicaciones para polimixina B sulfato y colistina. Se realiza una búsqueda de información en MEDLINE desde 1966-1998 incluyendo reportes de actividad antibacteriana in Vitro, ensayos en animales y casos reportes. Las polimixinas son moléculas anfipáticas que interactúan con lipopolisacáridos en la membrana externa. La polimixina B y colistina son usualmente recibidos en dosis de 1.5 a 2.5 y 5mg/kg/d respectivamente, dividido en dos dosis. Polimixina B sulfato y colistina tiene un rol en la terapia de las infecciones por bacterias gram negativas mutidrogo resistentes.²⁹

2.5 SEGURIDAD

Las siguientes reacciones adversas son frecuentemente reportadas: neurotoxicidad, hormigueo en las extremidades, dificultad para hablar, mareos, vértigo, parestesia, picor generalizado, rash, fiebre, disminución del aclaramiento de creatinina, nefrotoxicidad, distress respiratorio, apnea y parálisis del tracto respiratorio. Las sobredosis puede causar bloqueo neuromuscular caracterizado por parestesia, letargo, confusión, ataxia, mareos,

²⁷ Levin A., Barone A, Penco J, Santos M, Marinho I, Arruda E, Manrique E, Costa S, intravenous Colistin as Therapy for nosocomial Infections Caused by multidrug Resistant *Pseudomona aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, *Clinical Infectious Disease* 1999; 28:1008-11.

²⁸ Markou N Apostolakos H, Koumoudiou1 C, Athanasiou1 M, Koutsoukou A, Alamanos1 and Gregorakos L, Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients, *Critical Care* October 2003 Vol 7 No 5.

²⁹ Evans M, Feola D, Rapp R., Polymyxin B sulfate and Colistin: Old Antibiotics For Emerging Multiresistant Gram Negative Bacteria, *Ann Pharmacother* 1999; 33:960-7.



nistagmus, trastorno del habla, falla renal, parálisis muscular respiratoria que puede conducir a la muerte.^{17,18,19,20,24,27,}

Colistimetato es una pro-droga inactiva de la forma bioactiva colistina, es un complejo bioactivo antimicrobiano mezcla de dos componentes activos, colistina A (polimixina E1) y colistina B (E2 polimixina). En estudios con animales, polimixina E1 ha demostrado que causa inflamación localizada del epitelio de las vías respiratorias e infiltración eosinofílica. La FDA publicó el 28 de junio del 2007 una notificación a los profesionales sanitarios y los pacientes con fibrosis quística que la agencia está investigando la posible conexión entre el uso de una solución líquida de colistimetato que fue premezclada para vía inhalatoria y la muerte de un paciente con fibrosis quística (CF), una vez que colistimetato se mezcla en forma líquida, el producto se descompone en otras sustancias químicas que pueden dañar el tejido pulmonar.³⁰

En estudios clínicos colistimetato sódico fue administrado a población pediátrica (neonatos, infantes, niños y adolescentes), aunque al parecer las reacciones adversas parecen ser similares en los adultos y en la población pediátrica, síntomas subjetivos de toxicidad pueden no ser reportados por pacientes pediátricos, el monitoreo clínico estrecho de pacientes pediátricos es recomendado.¹⁷

2.6 COSTO

Medicamento	Precio ¹	Dosis ²⁰	Tiempo Tratamiento ¹	Costo Tratamiento
Colistimetato sódico 100mg/2ml	s/.362,95	2.5-5(mg/kg/día)	15 días	s/.5444,25*

*Considerando un paciente de 40 kg y una dosis máxima de 5mg/kg/día.

3.- CONCLUSIONES

- Algunos de los patógenos más problemáticos resistentes a los antimicrobianos incluyen entre las bacterias gram negativas a *Pseudomona aeruginosa*, siendo esta responsable del 10-15% de las infecciones nosocomiales en el mundo.
- Los bacilos gram negativos son frecuentemente asociados con infecciones nosocomiales en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos, particularmente *Pseudomona aeruginosa* resistente a diversos antibióticos de elección para el tratamiento de *Pseudomona*.
- Estudios y publicaciones nacionales muestran que *Pseudomona aeruginosa* es uno de los microorganismos frecuentemente causantes de infecciones intrahospitalarias, especialmente en las unidades de cuidado intensivo, lo que aumenta las tasas de mortalidad, muestra alta resistencia frente a todos los antibióticos vigilados (Gentamicina, Piperacilina/tazobactam, Ciprofloxacina, Ceftazidima, Imipenem, Meropenem, Amikacina, Cefepime, Aztreonam).

³⁰ FDA, MedWatch Colistimetato (comercializado como Mycin Coly-M y los productos genéricos) Junio de 2007. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152109.htm>



- *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos nosocomiales más importantes en los servicios de neonatología, ocupando los primeros lugares de frecuencia en los aislamientos durante brotes de infecciones intrahospitalarias y en las unidades de cuidados intensivos neonatales.
- *P. aeruginosa* ha demostrado todos los mecanismos conocidos enzimáticos y mutacionales de resistencia bacteriana, este microorganismo muestra una marcada capacidad de resistencia a los antibióticos, estos mecanismos se presentan frecuentemente en forma simultánea y confiere fenotipos multiresistentes.
- Diversas agencias reguladoras de medicamentos (FDA, AGEMD, HMRA) aprueban el uso de colistimetato sódico para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas causadas por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles, usándose solo para infecciones que son causadas por bacterias susceptibles probadas o fuertemente sospechosas.
- En el país se cuenta con un Registro Sanitario del medicamento colistimetato sódico 100mg/2ml polvo para solución inyectable y el costo de tratamiento es aproximadamente 5444,25 nuevos soles.
- La evidencia encontrada muestra que colistimetato puede ser una terapia alternativa útil en casos de infección causada por *Pseudomonas* multidrogo resistentes, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos y/o cuando las opciones terapéuticas son limitadas.
- En estudios clínicos colistimetato sódico fue administrado a población pediátrica aunque al parecer las reacciones adversas parecen ser similares en los adultos y en la población pediátrica, síntomas subjetivos de toxicidad pueden no ser reportados por pacientes pediátricos, se recomienda el monitoreo clínico estrecho de pacientes pediátricos.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que el uso de Colistimetato sódico se encuentra justificado para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogo resistente con autorización previa y supervisión del Comité de Infecciones Intrahospitalarias del INSN.

Lima, 21 de diciembre de 2009.

SVL/AEC/aec