

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización de 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 (100-150mg de colistina base) inyectable
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación específica:	Infecciones debidas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i> con multidrogo resistencia documentada, con cuadro clínico compatible y confirmado microbiológicamente
Número de casos anuales:	300/100 000 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Medicamento – de eficacia y seguridad demostrada – para cubrir un vacío terapéutico importante <u>Criterios complementarios</u> Conveniencia: Cada producto farmacéutico especifica su conveniencia

Medicamento solicitado:	Colistina 150mg inyectable
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja
Indicación específica:	Tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos multidrogosresistentes
Número de casos anuales:	No especifica
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Medicamento - de eficacia y seguridad demostrada – para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios</u> Conveniencia: Permite utilización en diversas vías como intratecal. Disponibilidad: Disponible con registro sanitario.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Colistina
Formulación propuesta para inclusión	Colistina 100mg – 150mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Colistina (como colistimetato de sodio) 100mg inyectable (INH, IM, IV): 01 Registro Sanitario vigente Colistina (como colistimetato de sodio) 100mg inyectable (IV): 01 Registro Sanitario vigente Colistina (como colistimetato de sodio) 150mg inyectable (IM, IV): 05 Registros Sanitarios vigentes

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Octubre 2017.



Alternativas en el PNUME²:	<p>Ampicilina (como sal sódica) 1g + sulbactam (como sal sódica) 500mg inyectable</p> <p>Piperacilina (como sal sódica) 4g + tazobactam (como sal sódica) 500mg inyectable</p> <p>Ceftazidima 1g inyectable</p> <p>Ciprofloxacino (como lactato) 2mg/mL inyectable x 100mL</p> <p>Imipenem 500mg + cilastatina (como sal sódica) 500mg inyectable</p> <p>Meropenem 500mg inyectable</p>
--	---

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y/o *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente, el tratamiento con colistina iv es más eficaz y seguro que el tratamiento con las alternativas del PNUME?

P	Pacientes con infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y/o <i>Acinetobacter baumannii</i> multidrogo resistente
I	Colistina 100mg – 150mg inyectable
C	Alternativas del PNUME
O	Eficacia, seguridad

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Marzo 2017.

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta noviembre del 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>((Search ("Pseudomonas"[Mesh] OR "Pseudomonas Infections"[Mesh] OR "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]) OR ("Acinetobacter"[Mesh] OR "Acinetobacterbaumannii"[Mesh] OR "Acinetobacter Infections"[Mesh])) OR ("Gram-Negative Aerobic Bacteria"[Mesh] OR "Gram-Negative Bacterial Infections"[Mesh] OR "Gram-Negative Bacteria"[Mesh])) AND (("Colistin"[Mesh] OR "colistinmethanesulfonic acid" [Supplementary Concept]) OR "Polymyxins"[Mesh])) AND (((("Drug Resistance, Multiple"[Mesh] OR "Multidrug Resistance-Associated Proteins"[Mesh] OR ("Disease Resistance"[Mesh] OR "Drug Resistance, Multiple, Bacterial"[Mesh] OR "Drug Resistance, Bacterial"[Mesh] OR "beta-Lactam Resistance"[Mesh] OR "Drug Resistance, Microbial"[Mesh])) OR ("Cephalosporin Resistance"[Mesh] OR "Drug Resistance"[Mesh] OR "Genes, MDR"[Mesh]))</p> <p>Items 1795 Filters activated: Systematic Reviews: items 23 Filters activated: Meta-Analysis.Items 07 Filters activated: Randomized Controlled Trial.Items11 Filters activated: Observational Study: Items 12</p>	<p>Systematic Reviews/Meta-Analysis: Items 03 Randomized Controlled Trial: Items 01 Observational Study: Items 09</p>

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La resistencia a los antimicrobianos es la adquisición por parte de un microorganismo (bacteria, virus, hongo o parásito) de resistencia a un medicamento antimicrobiano al que anteriormente era sensible. Esto supone una amenaza creciente para la salud pública, siendo especialmente alarmante la rápida propagación a nivel mundial de bacterias multiresistentes que son causas de infecciones comunes y resisten al tratamiento con los fármacos antimicrobianos existentes.⁴

La resistencia antimicrobiana en bacterias Gram negativas no fermentadoras tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*,

⁴ Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: manual para la primera fase de implementación [Global antimicrobialresistancesurveillancesystem: manual for early implementation]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Burkholderia cepacia y *Elizabethkingia meningoseptica* han ido incrementando considerablemente.⁵

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo Gram negativo no fermentador, es común en el ambiente, especialmente en el agua, es una causa importante de infecciones asociadas con bañeras de hidromasaje y soluciones de lentes de contacto contaminadas, de acuerdo a los datos reportados a la red Nacional de Seguridad Sanitaria en los Estados Unidos desde el 2011 hasta el 2014, *P. aeruginosa* es la sexta causa mas común de infecciones adquiridas en el hospital en general (7.3%), la segunda causa mas común de neumonía asociada a ventilador (VAP 16.5%) y el patógeno Gram negativo multidrogo resistente mas común causante de VAP, la tercera causa mas común de infecciones del tracto urinario asociados a catéter (10.3%), la primera causa mas común de infecciones de sitio quirúrgico (5.7%). También es un patógeno común en todo el mundo, y fue la tercera causa más común de infecciones intraabdominales desde el 2002 hasta el 2011 y la tercera causa más común de infecciones del tracto urinario desde el 2009 hasta el 2011.⁶ La tasa de incidencia de distribución de patógenos aislados con mayor frecuencia de infecciones del torrente sanguíneo nosocomiales monomicrobianos de pacientes en unidad de cuidados intensivo (UCI) y en pacientes en salas no – UCI fueron reportadas en el estudio realizado por Wisplinghoff et al⁷ realizado en hospitales norteamericanos con un total de 24179 casos, un estudio de vigilancia prospectivo nacional.

Table 1. Incidence rates and distribution of pathogens most commonly isolated from monomicrobial nosocomial bloodstream infections (BSIs) and associated crude mortality rates for all patients, patients in intensive care units (ICU), and patients in non-ICU wards.

Pathogen	BSIs per 10,000 admissions	Percentage of BSIs (rank)			Crude mortality, %		
		Total (n = 20,978)	ICU (n = 10,515)	Non-ICU ward (n = 10,442)	Total	ICU	Non-ICU ward
CoNS	15.8	31.3 (1)	35.9 (1) ^a	26.6 (1)	20.7	25.7	13.8
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	10.3	20.2 (2)	16.8 (2) ^a	23.7 (2)	25.4	34.4	18.9
<i>Enterococcus species</i> ^c	4.8	9.4 (3)	9.8 (4)	9.0 (3)	33.9	43.0	24.0
<i>Candida species</i> ^c	4.6	9.0 (4)	10.1 (3)	7.9 (4)	39.2	47.1	29.0
<i>E. scherichia coli</i>	2.8	5.6 (5)	3.7 (8) ^a	7.6 (5)	22.4	33.9	16.9
<i>Klebsiella species</i>	2.4	4.8 (6)	4.0 (7) ^a	5.5 (6)	27.6	37.4	20.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.1	4.3 (7)	4.7 (5)	3.8 (7)	38.7	47.9	27.6
<i>Enterobacter species</i>	1.9	3.9 (8)	4.7 (6) ^a	3.1 (8)	26.7	32.5	18.0
<i>Serratia species</i> ^b	0.9	1.7 (9)	2.1 (9) ^a	1.3 (10)	27.4	33.9	17.1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.6	1.3 (10)	1.6 (10)^a	0.9 (11)	34.0	43.4	16.3

NOTE. *Bacteroides species* (n = 150; 1.4% of isolates) ranked ninth in non-ICU wards. CoNS, coagulase-negative staphylococci.

^a P < .05 for patients in ICUs vs. patients in non-ICU wards.

^b Significantly more frequent in patients without neutropenia.

^c Significantly more frequent in patients with neutropenia.

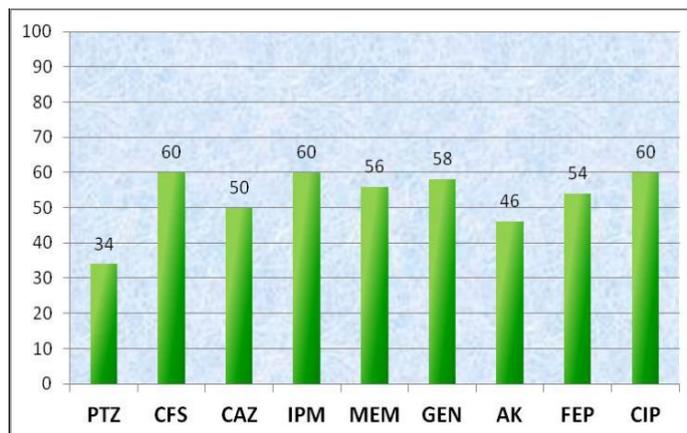
Es naturalmente resistente a muchos antimicrobianos de uso clínico, y por otro lado presenta una elevada capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia que reducen aún más las posibilidades terapéuticas. La resistencia natural se debe, en parte, a la baja permeabilidad de su membrana externa y a la expresión natural de sistemas de eflujo que extruyen antibióticos fuera de la célula.

⁵ Maguiña C., Infecciones nosocomiales, Acta MedPeru. 2016;33(3):175-7

⁶ Kanj A., Sexton D., Epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection, UpToDate@ [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

⁷ Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S, Seifert H, Wenzel R, and Edmond M., Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study, Clinical Infectious Diseases 2004; 39:309–17.

En el Perú, de acuerdo al informe de resistencia antimicrobiana del año 2012 realizado por el Instituto Nacional de Salud tomando en cuenta ocho laboratorios seleccionados de diversos hospitales generales y un instituto especializado, se observa que la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes hospitalizados sobrepasa el 30% para todas las familias de antimicrobianos.⁸



Resistencia a los antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes hospitalizados (n= 1037)

El mapa microbiológico realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas muestra un aislamiento total de 868 microorganismos provenientes de hemocultivos, los microorganismos mas frecuentemente aislados son los gram negativos con un total de 62.3% (541/868), el cual incluye a los bacilos gram negativos enterobacterias y a los bacilos gram negativos no fermentadores. Se aisló *Pseudomonas aeruginosa* 15.1% (131/868) entre otros. La frecuencia del fenotipo XDR, presente en *Pseudomonas aeruginosa* fue de 32.8%; estos microorganismos expresan resistencia a diferentes antimicrobianos y a los Carbapenemes; en este último muestra la resistencia mediada principalmente por Metalobetalactamasas (MBL), identificada por detección fenotípica; mecanismo enzimático transferible mediante plásmidos, capaz de diseminarse a otras especies y producir brotes epidémicos.⁹

Porcentaje y Frecuencia de Fenotipo XDR en GN No Fermentadores

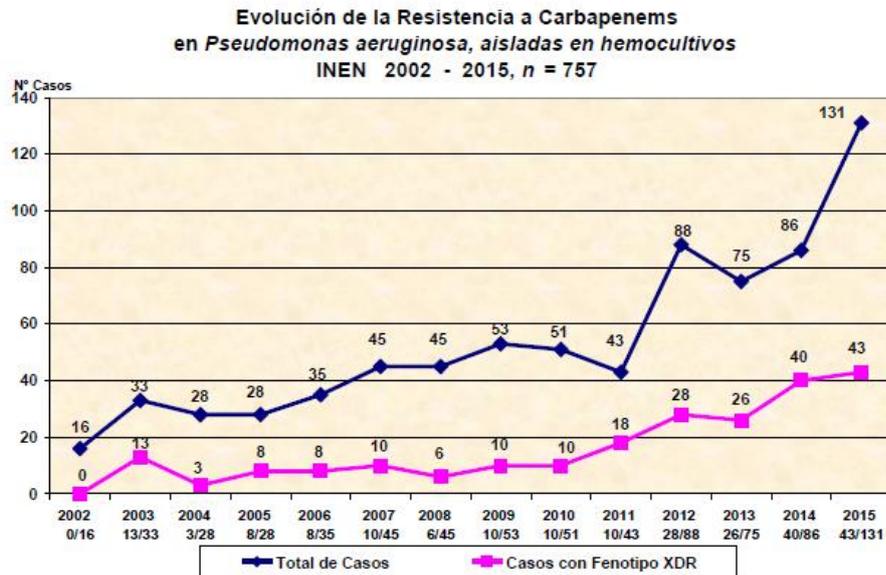
Gram Negativos No Fermentadores	Total de cepas	Nro de cepas con Fenotipo XDR* / Total de cepas	% de cepas según Fenotipo
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	43	43/131	32.8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	5	--	--
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R a Imipenem	2	--	--
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Pan sensibles	81	81/131	61.8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Total de cepas)	131		

XDR* Drogo Resistencia Extendida: solo quedan una opción de antimicrobiano para *Pseudomonas aeruginosa* (Fenotipo sensible a Colistina) y dos opciones de antimicrobianos para *Acinetobacter spp.* (Fenotipo con sensibilidad a Colistina y Tigeciclina)

⁸ Instituto Nacional de Salud, INFORME DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS DE ORIGEN HOSPITALARIO- 2012, Laboratorio de infecciones Intrahospitalarias, CNSP – INS.

⁹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, COMITÉ DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS DEL INEN, Mapa Microbiológico 2015 INEN – Laboratorio de Microbiología, sitio en internet: <http://portal.inen.sld.pe/comite-de-control-y-prevencion-de-infecciones-intrahospitalarias-del-inen/> consulta realizada en noviembre 2017.

La siguiente Gráfica muestra la tendencia de la resistencia a Carbapenems y Fenotipo XDR en *Pseudomonas aeruginosa*:



Acinetobacter baumannii es un cocobacilo Gram negativo que representa un verdadero desafío para el equipo hospitalario de salud debido a su multirresistencia a los antibióticos. Tiene la capacidad de acumular diversos mecanismos de resistencia que llevan a la emergencia de cepas que son resistentes a todos los antibióticos disponibles. La emergencia de la resistencia a carbapenemas es absolutamente relevante, ya que en muchas situaciones este grupo de antibióticos constituye la única opción de tratamiento frente a aislamientos multirresistentes.

La epidemiología de las infecciones por *Acinetobacter* es amplia e incluye infecciones asociadas con ambientes tropicales, guerras y desastres naturales, y brotes hospitalarios en climas templados. Habita naturalmente en el agua y el suelo, y otros posibles reservorios incluyen mascotas, artrópodos y animales destinados a la alimentación. En humanos, *Acinetobacter* puede colonizar piel, heridas y el tracto respiratorio y gastrointestinal, también puede habitar en biopelículas orales, lo que predispone a la neumonía en caso de aspiración en el tracto respiratorio inferior. Algunas cepas de *Acinetobacter* pueden sobrevivir en un medio ambiente adverso por semanas, una característica que promueve la transmisión a través de contaminación de fómites en hospitales. Históricamente *Acinetobacter* ha sido un patógeno de climas húmedos, años antes de que se convirtiera en una preocupación en unidades de cuidados intensivos (UCI) en los Estados Unidos, se citó como la causa del 17 por ciento de los casos de neumonías asociadas a respirador en una UCI guatemalteca, solo detrás de *Pseudomonas*, que causó el 19 por ciento de los casos. Se asocia frecuentemente con infecciones asociadas al cuidado de la salud, particularmente entre pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), sin embargo, también se ha asociado con infecciones adquiridas en la comunidad en Asia y Australia, así como infecciones relacionadas con guerras y desastres naturales. En el 2008 un reporte de los Estados Unidos revisó los tipos más frecuentes de infecciones adquiridas en el hospital en unidades de cuidados intensivos debido a bacilos gram negativos, la especie más frecuente de *Acinetobacter* fue *A. baumannii* siendo la proporción de aislamientos de gram-negativos fue: aislamiento de neumonía asociada a ventilador 8.4%, aislamientos de infecciones del torrente sanguíneo asociados a línea central 2.2%, aislamientos de

infecciones del tracto urinario asociado a catéter fue 1.2%, y aislamientos de infecciones de sitio quirúrgico fue 0.6%.¹⁰

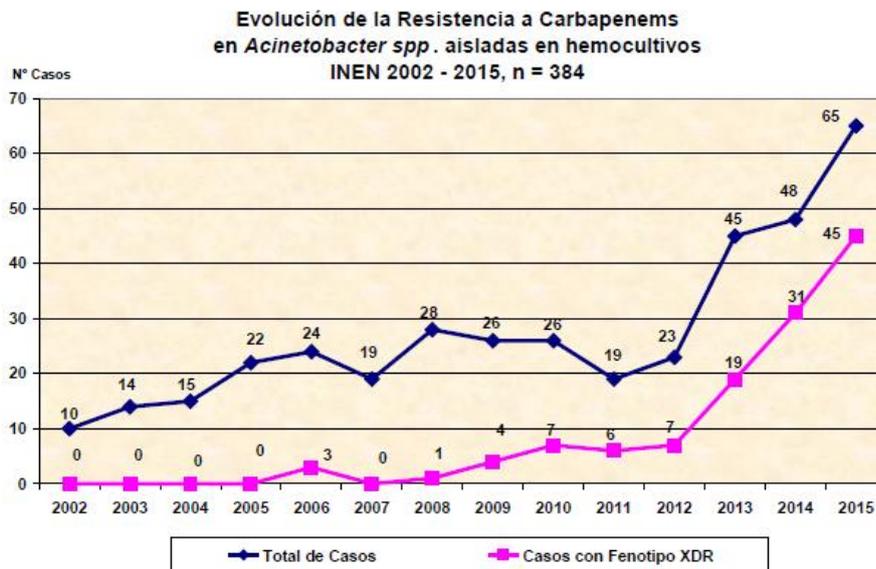
El mapa microbiológico realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas muestra un aislamiento total de 868 microorganismos provenientes de hemocultivos, los microorganismos más frecuentemente aislados son los gram negativos con un total de 62.3% (541/868), el cual incluye a los bacilos gram negativos enterobacterias y a los bacilos gram negativos no fermentadores. Se aisló *Acinetobacter spp.* 7.5% (65/868) entre otros. La frecuencia del fenotipo XDR, presente en *Acinetobacter spp.* fue de 69.2%; estos microorganismos expresan resistencia a diferentes antimicrobianos y a los Carbapenems; en este último se muestra resistencia mediada principalmente por Metalobetalactamasas (MBL), identificada por detección fenotípica; mecanismo enzimático transferible mediante plásmidos, capaz de diseminarse a otras especies y producir brotes epidémicos.¹¹

Porcentaje y Frecuencia de Fenotipo XDR en GN No Fermentadores

Gram Negativos No Fermentadores	Total de cepas	Nro de cepas con Fenotipo XDR* / Total de cepas	% de cepas según Fenotipo
<i>Acinetobacter spp.</i> XDR	45	45/65	69.2
<i>Acinetobacter spp.</i> MDR	1	--	--
<i>Acinetobacter spp.</i> Pan sensibles	19	19/65	29.2
<i>Acinetobacter spp.</i> (Total de cepas)	65		

XDR* Drogo Resistencia Extendida: solo quedan una opción de antimicrobiano para *Pseudomonas aeruginosa* (Fenotipo sensible a Colistina) y dos opciones de antimicrobianos para *Acinetobacter spp.* (Fenotipo con sensibilidad a Colistina y Tigeciclina)

La siguiente Gráfica muestra la tendencia de la resistencia a Carbapenems y Fenotipo XDR en *Acinetobacter spp.*



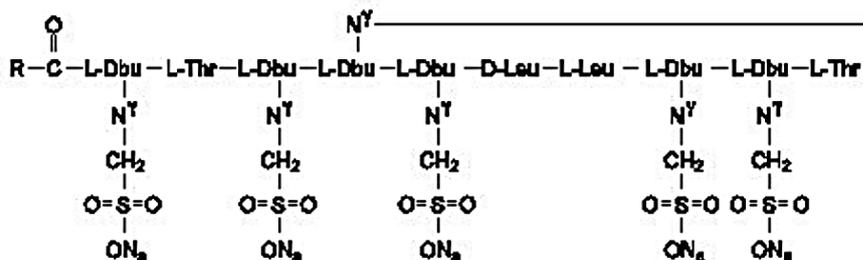
¹⁰ Kanafani Z., Kanj S., *Acinetobacter* infection: Epidemiology, microbiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹¹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, COMITÉ DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS DEL INEN, Mapa Microbiológico 2015 INEN – Laboratorio de Microbiología, sitio en internet: <http://portal.inen.sld.pe/comite-de-control-y-prevencion-de-infecciones-intrahospitalarias-del-inen/> consulta realizada en noviembre 2017.

V. DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO A EVALUAR^{12,13}

a. FARMACODINAMIA

Colistina pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos, polimixina, código ATC J01XB01. Colistimetato para inyección USP es un antibiótico parenteral estéril, cuando es reconstituido, esta disponible para uso intramuscular o intravenoso. Cada vial contiene colistimetato sódico o colistinmetasulfonatopentasódico (150mg colistina base). Colistimetato sódico es un antibiótico polipéptido con un peso molecular aproximado de 1750. La fórmula empírica es $C_{58}H_{105}N_{16}Na_5O_{28}S_5$ y la fórmula estructural se representa a continuación:



Dbu is 2,4-diaminobutanoic acid; R is 5-methylheptyl in colistin A and 5-methylhexyl in colistin B

Las polimixinas trabajan causando daño de la membrana celular los cuales tienen efectos fisiológicos letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para las bacterias Gram negativas aeróbicas que tienen una membrana externa hidrofóbica.

La resistencia bacteriana es caracterizada por la modificación de los grupos fosfatos de los lipopolisacáridos, con una sustitución inicial con etanolamina o aminoarabinósido. Existen bacterias Gram negativas con resistencia natural como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia*, que muestran una sustitución completa de cualquier fosfato lipídico por etanolamina o aminoarabinósido.

La resistencia cruzada entre colistina (polimixina E) y polimixina B es esperada. Desde que el mecanismo de acción de las polimixinas es diferente a los de otros agentes antibacterianos, la resistencia a colistina y polimixina no se espera que resulte en resistencia a otras clases de fármacos.

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia:

Las polimixinas han reportado tener un efecto bactericida concentración-dependiente. fAUC/MIC es considerado estar correlacionado con la eficacia clínica:

EUCAST breakpoints	Susceptible (S)	Resistente (R)^a
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 4	R > 4 mg/L

^a Aplicación de los puntos de corte para dosaje de 2-3 MUI x 3. Una dosis de carga (9MUI) podría ser necesario.

¹² U.S. Food and Drug Administration (FDA). Coly-Mycin® M Parenteral (Colistimethate for Injection, USP) [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

¹³ Regulating Medicines and Medical Devices (MHRA). Kolject 1 MIU, Powder for solution for infusion [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/>

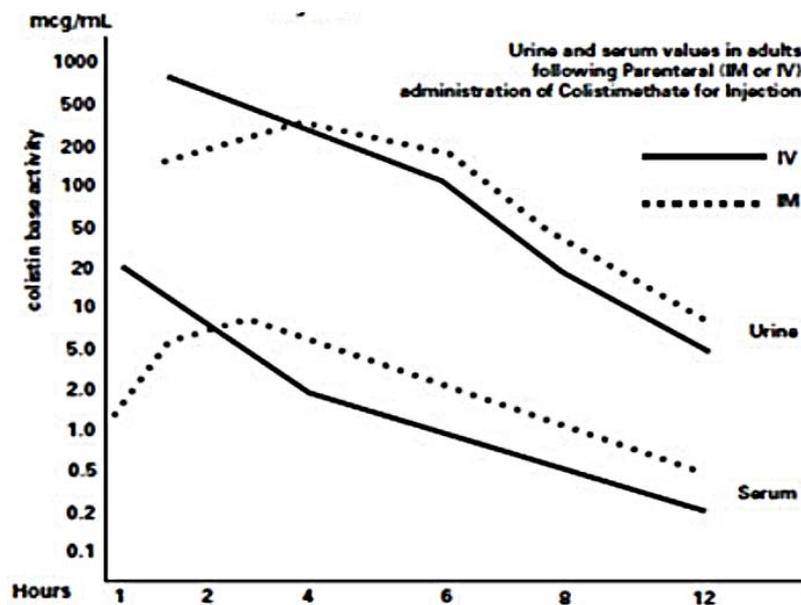
Susceptibilidad:

La prevalencia de la resistencia adquirida podría variar geográficamente y con el tiempo para especies selectas, y la información local sobre la resistencia es deseable, particularmente cuando se deben tratar infecciones severas.

Especies comúnmente susceptibles
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Klebsiella species</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies
<i>Acromobacterxylosoxidans</i> (formalmente <i>Alcaligenesxylosoxidans</i>)
Organismos con resistencia inherente
<i>Burkholderiacepacia</i> y especies relacionadas Especies <i>Proteus</i> Especies <i>Providencia</i> Especies <i>Serratia</i>

b. FARMACOCINÉTICA

Típicos niveles séricos y en orina fueron obtenidos luego de una administración de una dosis única de 150mg de colistimetato parenteral o intravenoso en adultos normales tal como se muestra en la siguiente Figura:



Altos niveles séricos fueron obtenidos a los 10 minutos después de una administración intravenosa. Concentraciones séricas declinan con una vida media de 2 a 3 horas después de cualquier administración intravenosa o intramuscular en adultos y en población pediátrica, incluyendo infantes prematuros.

El colistimetato de sodio es un agente activo de superficie que penetra y altera la membrana celular bacteriana. Se observa que tiene actividad bactericida contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en



infecciones clínicas: microorganismos Gram negativos aeróbicos (*Enterobacter aerógenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*).

La información de la farmacocinética de colistimetato sódico (CMS) y colistina es limitada. Después de la infusión de colistimetato sódico la pro-droga inactiva es convertida a la forma activa colistina. La concentración pico plasmática de colistina muestra que ocurre con un retraso de hasta 7 horas después de la administración de colistimetato sódico en pacientes críticamente enfermos.

Distribución: el volumen de distribución de colistina en sujetos sanos es bajo y corresponde aproximadamente al líquido extracelular (LEC). El volumen de distribución es relativamente grande en sujetos críticamente enfermos. La unión a proteínas es moderada y disminuye a concentraciones elevadas. En ausencia de inflamación meníngea, la penetración dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR) es mínima, pero se incrementa en presencia de inflamación meníngea. Tanto el CMS y colistina muestran una farmacocinética lineal en el rango de dosis clínicamente relevante.

Eliminación: se estima que aproximadamente el 30% de colistimetato sódico es convertido a colistina en sujetos sanos, el aclaramiento es dependiente del aclaramiento de creatinina y de la disminución de la función renal, y una gran proporción de CMS es convertido a colistina. En pacientes con una muy pobre función renal (aclaramiento de creatinina < 30mL/min), la extensión de la conversión podría ser tan alta como 60 a 70%. El CSM es eliminado principalmente por los riñones por filtración glomerular. En sujetos sanos, 60% al 70% de CMS es excretado sin cambio en la orina dentro de las 24 horas.

Colistina es sometida a un proceso de reabsorción tubular renal extenso y podría ser aclarada por vía no renal o por metabolismo renal con el potencial para acumulación renal. El aclaramiento de colistina es disminuído en insuficiencia renal, posiblemente debido a la conversión incrementada de CMS.

La vida media de colistina en sujetos sanos y aquellos con fibrosis quística se reporta estar cerca de 3 a 4 horas respectivamente, con un total de aclaramiento de alrededor de 3L/h. En pacientes críticamente enfermos, la vida media se ha reportado estar prolongada alrededor de 9-18 horas.

c. POSOLOGÍA

Colistina parenteral es suministrado en viales que contienen colistimetato sódico equivalente a 150mg de actividad de colistina base por vial. Un vial de 150mg debe ser reconstituido con 2mL de agua estéril para inyección USP.

Las dosis en pacientes adultos y pediátricos por vía intravenosa o intramuscular deben ser administradas en dosis de 2.5 a 5mg/kg por día divididos en 2 a 4 dosis para pacientes con función renal normal, dependiendo de la severidad de la infección.

En individuos obesos, la dosis debe estar basada en el peso corporal ideal. La dosis diaria debe ser reducida en la presencia de daño renal.



Las modificaciones de dosis en la presencia de daño renal son presentadas en la siguiente Tabla:

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.

De acuerdo a la Agencia Reguladora de Medicamentos del Reino Unido, la aprobación de las dosificaciones expresadas en unidades internacionales (UI) de colistimetato sódico (CMS) son las siguientes:

Adultos y adolescentes:

Dosis de mantenimiento de 9MUI/día dividido en 2-3 dosis. En pacientes críticamente enfermos, una dosis de carga de 9MUI debería ser administrada, el intervalo apropiado para la primera dosis de mantenimiento no ha sido bien establecida. Algunos modelos sugieren que la dosis de carga y mantenimiento de hasta 12MUI podrían ser requeridas en pacientes con buena función renal en algunos casos. La experiencia clínica con estas dosis es extremadamente limitada, y la seguridad no ha sido bien establecida.

Insuficiencia renal:

El ajuste de dosis en insuficiencia renal es necesario, pero los datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia renal es muy limitada. Las reducciones de dosis son recomendadas para pacientes con aclaramiento de creatinina de < 50mL/min:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis diaria
<50-30	5.5-7.5 MUI
<30-10	4.5-5.5 MUI
<10	3.5 MUI

MUI= millón de unidades internacionales

Hemodiálisis y hemo(dia)filtración continua: colistina parece ser dializable a través de hemodiálisis convencional y hemo(dia)filtraciónvenovenosa continua (CVVHF, CVVHDF). Los datos son extremadamente limitados para estudios farmacocinéticos poblacionales por el número pequeño de pacientes en terapia de reemplazo renal.



Hemodiálisis: Los días que no recibe hemodiálisis: 2.25 MUI/día (2.2-2.3 MUI/día); y los días de hemodiálisis: 3MUI/día, se administra después de la sesión de hemodiálisis.

Insuficiencia hepática:

No se tienen datos en pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos:

No se considera necesario el ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal normal.

Población pediátrica:

Los datos que apoyan los regímenes de dosis en pacientes pediátricos son muy limitados. La madurez renal debería ser tomada en consideración cuando se selecciona la dosis. La dosis debería estar basada en la masa corporal magra.

Niños $\leq 75\ 000 - 150\ 000$ UI/kg/día dividido en tres dosis.

Para niños con peso corporal cerca a 40kg, se debe considerar el uso de las dosis recomendadas para adultos.

El uso de dosis $> 150\ 000$ UI/kg/día ha sido reportado en niños con fibrosis quística. No hay datos sobre el uso o magnitud de dosis de carga en niños en estado crítico, no se han establecido las dosis en niños con insuficiencia renal.

Administración intratecal e intraventricular:

Las siguientes dosis recomendadas en adultos se basan en datos limitados:

Intraventricular: 125 000 UI/día

Las dosis administradas por *vía intratecal* no deberían exceder las dosis recomendadas para el uso intraventricular. No se especifican recomendaciones de dosis en niños por *vía intratecal* o intraventricular.

Las *Tablas de conversión de dosis* de Colistimetato de sodio (CSM), para evitar errores de medicación y confusiones por expresiones de dosis en términos de potencia, se muestran a continuación:

UI	Potencia	
	\approx mg CBA (colistina base actividad)	\approx masa de CMS (mg)
12 500	0.4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720



VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate: Realiza las siguientes recomendaciones:

INDICACION	RECOMENDACION
Infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹⁴	<p>ANTIBIÓTICOS CON ACTIVIDAD ANTIPSEUDOMONAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos con buena actividad que puede ser usado como agente único: <ul style="list-style-type: none"> o Penicilinas antipseudomonales en combinación con inhibidores de beta lactamasa: <ul style="list-style-type: none"> • Piperacilina+tazobactam: 4.5g c/6h • Ticarcilina+clavulanato: 3.1g c/4h o Cefalosporinas con actividad antipseudomonal: <ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidima: 2g c/8h • Cefoperazona: 2g/12h • Cefepima: 2g/8h o Monobactam: aztreonam 2g c/8h o Fluoroquinolonas: ciprofloxacino 400mg c/8h o 12/h; levofloxacino no tiene ventaja sobre ciprofloxacino en cobertura anti-pseudomonal, indicado principalmente para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio. <ul style="list-style-type: none"> • Carbapenems: meropenem 1g c/8h; doripenem 500mg c/8h. o Alternativa antibióticos: <ul style="list-style-type: none"> • Colistina intravenosa y polimixina B pueden ser alternativas efectivas para el tratamiento de <i>P. aeruginosa</i> multidrogo-resistente. <p>ESTRATEGIAS PARA ORGANISMOS MULTIDROGO-RESISTENTE: Las estrategias alternativas incluyen el uso de antibióticos alternativos, dosis alternativa, combinaciones de drogas alternativas, y, para neumonía, antibióticos inhalados como terapia adyuvante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos alternativos para infecciones por multidrogo-resistentes: <ul style="list-style-type: none"> o Ceftazidima – avibactam o Ceftolozano – tazobactam o Polimixinas (colistina o polimixina B): colistina intravenosa como terapia de rescate en una serie de casos no aleatorizada de 23 pacientes, 14 con shock séptico y 21 con falla renal pre-existente requirieron diálisis; 18 de los pacientes tuvieron neumonía por <i>P. aeruginosa</i>. Todos los aislados fueron sensibles a colistina; 12 fueron sensible o intermedios a amikacina. Todos los pacientes requirieron ajuste de dosis de acuerdo al aclaramiento de creatinina. - Estrategia de dosis alternativa: <ul style="list-style-type: none"> o Infusión extendida de dosis o incremento de dosis de ciertos antibióticos. En particular infusión extendida de dosis fue evaluado con piperacilina+tazobactam o carbapenems para paciente críticamente enfermos. - Terapia de combinación para infecciones altamente resistentes: <ul style="list-style-type: none"> o Una serie de casos de 64 pacientes con infecciones pulmonares nosocomiales debidos a <i>P. aeruginosa</i> altamente resistente susceptible solo a colistina, el tratamiento con la combinación de cefepima y amikacina fue asociado con una sobrevida de 69%. o Otras combinaciones incluyen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ticarcilina mas tobramicina mas rifampicina ▪ Polimixina B mas rifampicina ▪ Una fluoroquinolona mas (ceftazidima o cefepima) ▪ Ceftazidima mas colistina ▪ Claritromicina mas tobramicina ▪ Azitromicina mas uno de los siguientes: tobramicina, doxiciclina, trimetoprima o rifampicina

¹⁴ Calderwood S., Principles of antimicrobial therapy of Pseudomonas aeruginosa infections, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



INDICACION	RECOMENDACION
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Colistina mas rifampicina ▪ Fosfomicina mas un carbapenem <p>TRATAMIENTO EN NIÑOS: los principios generales de la terapia antipseudomonal en niños son similares a las de los adultos con la principal excepción que las dosis de los antimicrobianos son basadas en el peso del paciente.</p>
Infecciones por <i>Acinetobacter</i> ¹⁵	<p>PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO PARA ORGANISMOS SUSCEPTIBLES: cuando las infecciones son causadas por <i>Acinetobacter</i> susceptible a antibióticos, estos podrían tener opciones terapéuticas diversas, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una cefalosporina de amplio espectro (ceftazidima o cefepima), - Una combinación de beta lactamasa/inhibidor de beta lactamasa (ejemplo uno que incluye sulbactam), - O un carbapenems (ejemplo imipenem, meropenem o doripenem). <p>AGENTES ALTERNATIVOS PARA ORGANISMOS RESISTENTES: Las opciones son limitadas. Las polimixinas y posiblemente minociclina y tigeciclina son las principales opciones terapéuticas para <i>Acinetobacter</i> extensamente drogo resistente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polimixinas: polimixina B y colistina (polimixina E) son los principales agentes comúnmente usados para <i>Acinetobacter</i> aislados resistentes a la primera línea de tratamiento. Las dosis depende en la formulación de colistina disponible, puede variar con la región geográfica. <p>Colistina ha sido usado con algún éxito en el tratamiento de <i>Acinetobacter</i> en casos de neumonía, bacteriemia y meningitis. En un meta-análisis¹⁶ de seis estudios (359 pacientes) evaluaron el tratamiento de neumonía asociada a ventilador principalmente por <i>A. baumannii</i> pero también por <i>P. aeruginosa</i>. La tasa de mejora clínica, mortalidad a los 28 días, y prolongada estancia en UCI con colistina intravenosa fueron similares a las observadas con un agente comparador (carbapenem o altas dosis de ampicilina+sulbactam). Entre nueve estudios (178 pacientes), no incluye un tratamiento comparador, la tasa de respuesta clínica agrupada para colistina intravenosa fue de 66%. Sin embargo, una pequeña serie de 20 casos de neumonía nosocomial¹⁷ que no se incluyó en el análisis informó una tasa de éxito de solo el 25%. A pesar de las limitaciones del metanálisis, incluyendo la heterogeneidad del diseño del estudio y las poblaciones de pacientes evaluadas, se cree que los datos disponibles sugieren que la colistina intravenosa sigue siendo una opción efectiva para los pacientes con <i>Acinetobacter</i> colistina sensible que es resistente a otros agentes.</p> <p>Dosis de colistina: 2.5-5mg/kg/día como colistina base intravenosa en dos a cuatro dosis divididas. La dosis es expresada como actividad de colistina base en los Estados Unidos. 1mg de actividad de colistina base ≈ 33.375 unidades internacionales de colistimetato sódico. En la salas de pacientes críticamente enfermos, una dosis de carga podría ser administrada de 5 a 7.5mg/kg como colistina base (dosis única).</p> <ul style="list-style-type: none"> - La nefrotoxicidad¹⁸ es el efecto adverso más notorio con colistina sistémica que ha sido reportado en hasta un 36% de pacientes, aunque en el meta-análisis anterior, el uso de colistina intravenosa no se asoció con exceso de disfunción renal en comparación con los otros agentes evaluados. La

¹⁵ Kanafani Z., Kanj S., Acinetobacter infection: Treatment and prevention, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹⁶ Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC., What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression, Clin Infect Dis. 2012 Mar;54(5):670-80.

¹⁷ Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF, Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacterbaumannii. Clin Infect Dis. 1999;28(5):1008.

¹⁸ Falagas ME, Kasiakou SK., Toxicity of Polymyxins: A Systematic Review of the Evidence from Old and Recent Studies., Crit Care. 2006;10:R27.



INDICACION	RECOMENDACION
	<p>neurotoxicidad es otro efecto adverso importante, pero consiste principalmente en parestesias y es relativamente poco común¹⁹. La dosificación de colistina depende de la preparación disponible y debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.</p> <p>AGENTES ALTERNATIVOS PARA ORGANISMOS RESISTENTES: Es una estrategia frecuentemente usada en infecciones por <i>Acinetobacter</i> para incrementar las probabilidades de una cobertura empírica adecuada antes que se conozca el resultado del test de susceptibilidad.</p> <p>Se han realizado muy pocos estudios para evaluar el efecto de la terapia de combinación en la emergencia de resistencia durante el tratamiento por <i>Acinetobacter</i>, y no hay evidencia que disminuya el riesgo. En un meta-análisis de ocho estudios que comparó las combinaciones de beta-lactámicos y aminoglucósidos con monoterapia con beta-lactámicos para el tratamiento de infecciones causadas por varios organismos, la terapia de combinación no disminuyó la tasa de resistencia emergente (OR=0.9; 95% IC 0.56-1.47), entre infecciones por <i>Acinetobacter</i> específicamente, no hay diferencias en el desarrollo de la resistencia entre las terapias de combinación y monoterapia (0 de 11 vs 1 de 22 infecciones respectivamente). Otras combinaciones que tienen efectos favorables en aislados multi y extensivamente resistente in vitro o en modelos animales incluyen un carbapenem con colistina, tigeciclina con colistina, vancomicina con colistina, minociclina con colistina, y meropenem y fosfomicina con colistina; sin embargo los datos clínicos son limitados.</p> <p>OTRAS ESTRATEGIAS PARA ORGANISMOS RESISTENTES: - Carbapenems en dosis de infusión extendida (ejemplo 3-4 horas)</p>

Definiciones en base a la iniciativa conjunta del centro para el control y prevención de enfermedades de Europa y los Estados Unidos (ECDC y CDC) realizadas en 2011 con el propósito de especificar las definiciones para caracterizar la resistencia a drogas en organismos que causan las principales infecciones asociadas al cuidado de la salud, establecieron para *Acinetobacter* las siguientes definiciones según el grado de resistencia a los antibióticos que, de lo contrario, servirían como tratamientos para *Acinetobacter* (ejemplo cefalosporinas, fluoroquinolonas y carbapenems):

- (MDR) Bacterias Multi drogo resistentes (aislamiento no susceptible para al menos un agente entres o más categorías distintas de antimicrobianos),
- (XDR) Bacterias Extensamente drogo resistentes (aislamiento no susceptible al menos a un agente en todas las categorías distintas de antimicrobianos con la excepción de dos o menos),
- (PDR) Bacterias Pan drogo resistentes (aislamiento no susceptible a todos los agentes de todaslas categorías de antimicrobianos).

BestPractice

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

¹⁹ Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC., What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression, Clin Infect Dis. 2012 Mar;54(5):670-80.

estudio informó un brote después del uso prolongado de antibióticos, carbapenem (20 días) y colistimetato (13 días)²⁰.

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 (ciprofloxacino, levofloxacino), 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 b-lactamasas mas una quinolona, un aminoglucósido o una polimixina (Tabla N° 2)²¹.

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 patógenogram-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/cilastatina[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	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> (BLEE), <i>Acinetobacter</i> sp, MRSA, <i>Legionella pneumophila</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia marcescens</i>

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

CLINICAL INFECTIOUS DISEASES CDC (2014)²² Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children.

Los agentes previamente retirados, como las polimixinas, se prescriben cada vez más para el tratamiento de enterobacterias resistentes a carbapenem (CRE). Desafortunadamente, estos agentes de segunda línea a menudo son más tóxicos que las β -lactamasas y parecen propensos a la aparición de resistencia, por lo que se realiza la adición de un segundo agente.

²⁰ 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>

²¹ 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>

²² Hsu A., Tamma P., Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children, *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(10):1439–4.



Dos polimixinas están comercialmente disponibles, polimixina B y polimixina E (colistina), con similar espectro antibacteriano y similar actividad bactericida. Recientes reportes clínicos demostraron una tolerabilidad favorable y perfil de seguridad de polimixinas comparado con reportes de décadas anteriores con nefrotoxicidad y neurotoxicidad reportada hasta en un 22% y 4% de niños respectivamente.

Las diferencias en dosis y conversiones entre las formulaciones de colistina impiden comparaciones entre los estudios.

- Un millón de unidades (MU) de CMS es equivalente a aproximadamente 30mg de actividad de colistina base (CBA) que corresponde a aproximadamente 80mg de CMS químico.
- Recientes estudios en adultos sugieren una dosis de carga de 9MU de CMS intravenosa (ejem 270mg CBA o aproximadamente 3.9mg/kg/dosis para un adulto de 70kg), seguido de 4.5MU de CMS intravenoso cada 12 horas (ejemplo 135mg de CBA cada 12 horas o aproximadamente 1.9mg/kg/dosis para un adulto de 70kg).
- La dosis típica de colistina en niños es 2.5mg/kg/dosis de CBA intravenoso cada 12 horas.
- La utilidad de dosis de carga no ha sido bien evaluada en niños. La guía sugiere una dosis de carga de 5mg/kg/dosis de CBA.

**Table 2. Suggested Antimicrobial Agents for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children**

	First-Line Agents	Second-Line Agents
Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms	<p>Meropenem 20–40 mg/kg/dose IV q8h; max 2 g per dose</p> <p>Imipenem-cilastatin 15–25 mg/kg/dose IV q6h; max 1 g per dose</p> <p>Urinary tract infections Ertapenem 3 mo to 12 y: 15 mg/kg/dose IV q12h; max 500 mg per dose >12 y: 1 g IV q24h</p>	<p>Ciprofloxacin 10 mg/kg/dose IV q8h; max 400 mg IV per dose OR 20 mg/kg/dose PO q12h; max 750 mg PO per dose</p> <p>Trimethoprim-sulfamethoxazole 5 mg/kg/dose of TMP IV/PO every 6–8 h</p> <p>Urinary tract infections Piperacillin-tazobactam 100 mg of piperacillin/kg/dose IV q6h; max 4 g of piperacillin per dose</p> <p>Nitrofurantoin^a (cystitis) <12 y: 1.75 mg/kg/dose PO q6h; max 100 mg per dose \geq12 y: macrocrystal/monohydrate (Macrobid) 100 mg PO q12h</p> <p>Oral fosfomicin (cystitis) <18 y: 2 g PO \times 1 dose \geq18 y: 3 g PO \times 1 dose</p> <p>Aminoglycosides (cystitis) Gentamicin 2.5 mg/kg/dose IV q8h Amikacin 7.5 mg/kg/dose IV q8h</p>
AmpC β -lactamase ^b -producing organisms	<p>Meropenem (dosed as above)</p> <p>Imipenem-cilastatin (dosed as above)</p> <p>Adequate source control Cefepime 50 mg/kg/dose IV q8h; max 2 g per dose</p>	<p>Trimethoprim-sulfamethoxazole (dosed as above)</p> <p>Ciprofloxacin (dosed as above)</p>
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	<p>Prolonged infusion meropenem 40 mg/kg/dose IV q8h, infused over 3 h; max 2 g per dose)</p> <p>PLUS Aminoglycoside (dosed as above)</p> <p>OR Fluoroquinolone (dosed as above)</p> <p>OR Colistin 5 mg/kg/dose IV loading dose of CBA, followed by 2.5 mg/kg/dose IV q12h of CBA</p>	<p>Tigecycline 8–11 y: 1.2 mg/kg/dose IV q12h; max dose 50 mg per dose 12 to <18 y: 50 mg IV q12h \geq18 y: 100 mg IV loading dose, followed by 50 mg IV q12h</p> <p>Intravenous fosfomicin (limited availability) 200 mg/kg/day IV divided q6-8h, up to 400 mg/kg/day; max of 16 g per day</p> <p>Oral fosfomicin (cystitis); (dosed as above)</p>
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Prolonged infusion meropenem PLUS aminoglycoside OR fluoroquinolone OR colistin (dosed as above)	Fosfomicin (dosed as above)
Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	Prolonged infusion meropenem PLUS aminoglycoside OR fluoroquinolone OR colistin (dosed as above)	Ampicillin-sulbactam 400 mg of ampicillin/kg/day IV divided every 4–6 h; max 2 g of ampicillin per dose
		Tigecycline (dosed as above)

Drug dosages and intervals assume normal renal function.

Abbreviations: AmpC, AmpC β -lactamase; CBA, colistin base activity; IV, intravenous; PO, oral; q, every; TMP, trimethoprim.

^a The use of nitrofurantoin should be limited to cystitis as treatment failures have been observed when prescribed for pyelonephritis.

^b Treatment suggestions are for *Enterobacter* species. For other organisms with chromosomally mediated inducible AmpC β -lactamase resistance (eg, *Citrobacter* species, *Serratia marcescens*), we suggest following in vitro susceptibilities, with the exception of central nervous system infections.

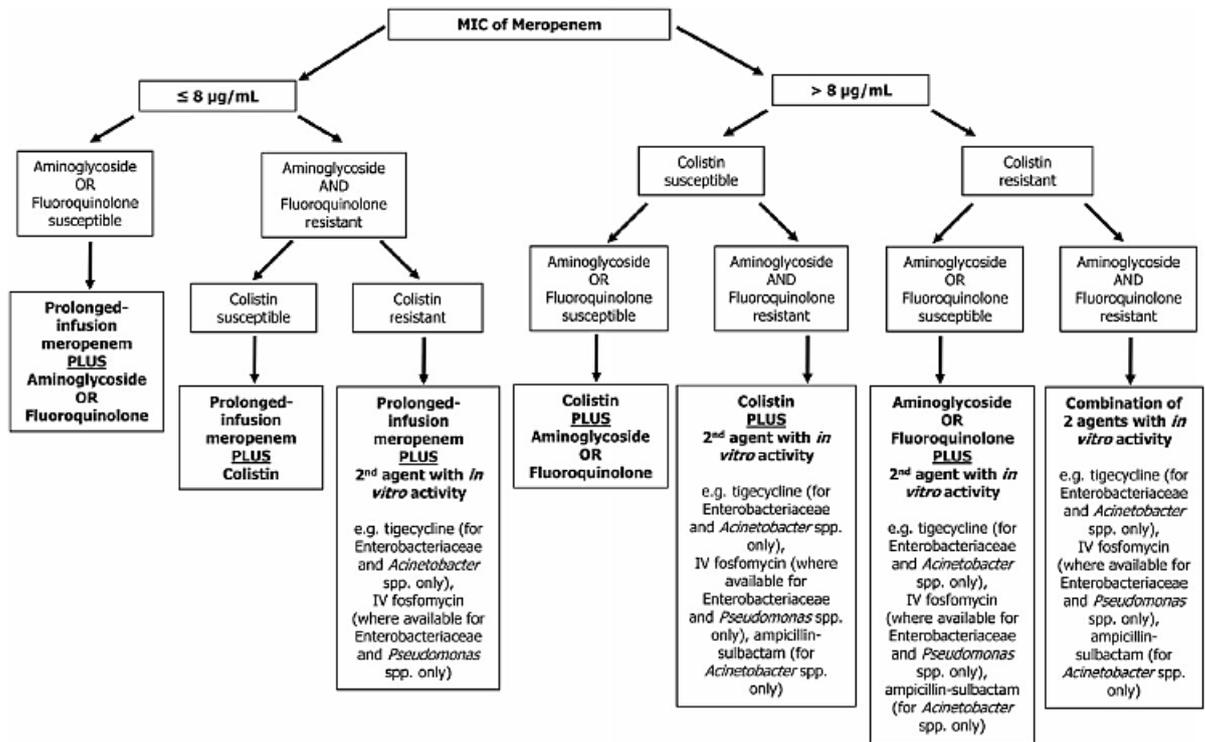


Figure 1. Proposed treatment algorithm for carbapenem-resistant Gram-negative organisms. Adapted with permission from George L. Daikos [53]. Although published clinical data in adults suggest that treatment outcomes with meropenem are less favorable with minimum inhibitory concentrations (MICs) >4 µg/mL, pediatric pharmacokinetic studies suggest that the nonprotein bound meropenem serum concentration exceeds the MIC for 40% of the time for organisms with MICs as high as 8 µg/mL when prolonged infusion strategies are utilized [54]. Abbreviations: IV, intravenous; MIC, minimum inhibitory concentration.

INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA (2016)²³: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.

En pacientes con HAP/VAP causado por especies de *Acinetobacter* sugieren tratamiento con cualquier carbapenem o ampicilina/sulbactam. Si es una especie sensible solo a polimixinas recomiendan el uso de polimixina intravenosa (**recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia**).

²³ Kalil A., Metersky., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., et al., Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 5, 1 September 2016, Pages e61–e111.

Table 3. Suggested Empiric Treatment Options for Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia in Units Where Empiric Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Coverage and Double Antipseudomonal/Gram-Negative Coverage Are Appropriate

A. Gram-Positive Antibiotics With MRSA Activity	B. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: β -Lactam-Based Agents	C. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: Non- β -Lactam-Based Agents
Glycopeptides ^a Vancomycin 15 mg/kg IV q β -12h (consider a loading dose of 25-30 mg/kg \times 1 for severe illness)	Antipseudomonal penicillins ^b Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q β ^b	Fluoroquinolones Ciprofloxacin 400 mg IV q β h Levofloxacin 750 mg IV q24h
OR	OR	OR
Oxazolidinones Linezolid 600 mg IV q12h	Cephalosporins ^b Cefepime 2 g IV q β h Ceftazidime 2 g IV q β h	Aminoglycosides ^{a,c} Amikacin 15-20 mg/kg IV q24h Gentamicin 5-7 mg/kg IV q24h Tobramycin 5-7 mg/kg IV q24h
	OR	OR
	Carbapenems ^b Imipenem 500 mg IV q β ^d Meropenem 1 g IV q β h	Polymyxins ^{a,e} Colistin 5 mg/kg IV \times 1 (loading dose) followed by 2.5 mg \times (1.5 \times CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose) [135] Polymyxin B 2.5-3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses
	OR	
	Monobactams ^f Aztreonam 2 g IV q β h	

Choose one gram-positive option from column A, one gram-negative option from column B, and one gram-negative option from column C. Note that the initial doses suggested in this table may need to be modified for patients with hepatic or renal dysfunction.

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a Drug levels and adjustment of doses and/or intervals required.

^b Extended infusions may be appropriate. Please see section XIII on pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of antibiotic therapy.

^c On meta-analysis, aminoglycoside regimens were associated with lower clinical response rates with no differences in mortality.

^d The dose may need to be lowered in patients weighing <70 kg to prevent seizures.

^e Polymyxins should be reserved for settings where there is a high prevalence of multidrug resistance and local expertise in using this medication. Dosing is based on colistin base activity (CBA); for example, One million IU of colistin is equivalent to about 30 mg of CBA, which corresponds to about 80 mg of the prodrug colistimethate. Polymyxin B (1 mg = 10 000 units) [136].

^f In the absence of other options, it is acceptable to use aztreonam as an adjunctive agent with another β -lactam-based agent because it has different targets within the bacterial cell wall [137].

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (2009): Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America²⁴.

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.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS

ZUSMAN O., (2017)²⁵:

Revisión sistemática que tuvo por objetivo resumir los datos disponibles sobre la terapia combinada basada en polimixina o la monoterapia para bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos.

Incluyeron todos los estudios clínicos (ya sean retrospectivos, prospectivos o estudios controlados aleatorizados [ECAs]) que comparan polimixinas intravenosas (colistina o

²⁴ Mermel LA, Allon 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.

²⁵ Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M., Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis, J Antimicrob Chemother. 2017 Jan;72(1):29-39.

polimixina B) en monoterapia vs cualquier terapia combinada basada en polimixina en pacientes adultos con infección documentada causada por polimixina susceptible, carbapenem resistente o bacilo Gram negativo productor de carbapenemasa, siempre que el estudio haya informado sobre los resultados de un régimen específico de combinación de polimixina.

El resultado primario fue la mortalidad por cualquier causa a los 30 días. Los resultados secundarios incluyeron tasa de falla clínica y microbiológica, estancia hospitalaria prolongada, superinfecciones, desarrollo de resistencia a polimixinas o la combinación de antibióticos y la ocurrencia de eventos adversos incluyendo infección por *Clostridium difficile*, nefrotoxicidad entre otros.

Fueron incluidos 22 estudios con 28 comparaciones, 17 estudios usaron formulaciones con colistina, solo tres estudios usaron dosis de carga de colistina. Tres estudios fueron ECAs y 19 estudios fueron observacionales

Combinaciones polimixina/carbapenem: siete estudios observacionales reportaron en relación a mortalidad con polimixina monoterapia vs combinaciones polimixina/carbapenem un total de 537 pacientes y un débil OR de 1.58 (95% IC= 1.03 – 2.42; $I^2= 0\%$) a favor de la terapia combinación.

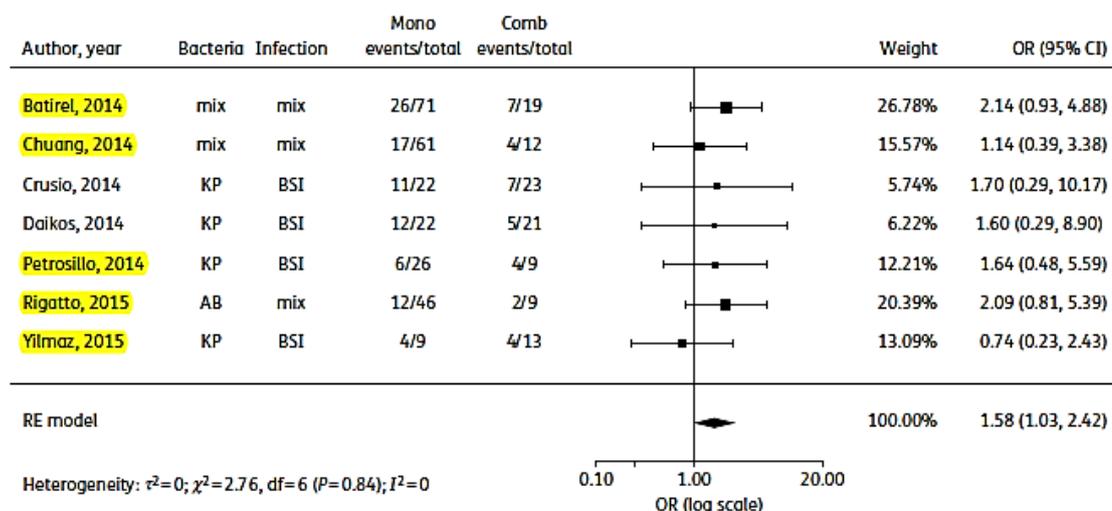


Figure 4. Polymyxin monotherapy versus combination with carbapenems, all-cause mortality. RE, random effects.

Combinación colistina/rifampicina: tres estudios evaluaron la terapia de combinación colistina/rifampicina, los tres estudios incluyeron pacientes con *Acinetobacter baumannii*. La mortalidad fue evaluada en un total de 284 pacientes, con un OR de 1.46 (95% IC=0.66-3.24, $I^2=38\%$; *moderada calidad de la evidencia*).

CHEN Z., (2015)²⁶:

Realizaron un meta-análisis con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de monoterapia con colistina vs otros antibióticos individuales, y terapia de combinación basada en colistina (con otros antibióticos) vs colistina sola para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii*.

²⁶ Chen Z, Chen Y, Fang Y, Wang X, Chen Y, Qi Q, Huang F, Xiao X., Meta-analysis of colistin for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection., Sci Rep. 2015 Nov 24;5:17091.

Doce estudios cumplieron con los criterios de inclusión que incluyeron 1159 pacientes. Para la monoterapia con colistina fueron considerados seis estudios con 491 pacientes. Para terapia de combinación basada en colistina, seis artículos que incluyeron 668 pacientes.

Los resultados primarios fueron la respuesta clínica y respuesta microbiológica (respuesta clínica fue definida como la remisión completa o parcial de los signos y síntomas de infección por el final de la terapia; respuesta microbiológica fue definida como resultados de cultivo negativo al final de la terapia).

Meta-análisis de monoterapia colistina:

Resultados clínicos: cuatro estudios reportaron la respuesta clínica, incluyendo 133 pacientes (83 con tratamiento colistina, y 50 con otros antibióticos). No se observa heterogeneidad ($I^2=27\%$). Encuentran que la tasa de efectividad de respuesta clínica en pacientes con colisitna (grupo experimental) fue un poco mas alto que en otros grupos de antibióticos (grupo control) (59% vs 54%). Sin embargo la respuesta clínica global no difiere significativamente entre el grupo colistina y los grupos control (OR=1.41; 95% IC=0.68-2.90; $p=0.35$).

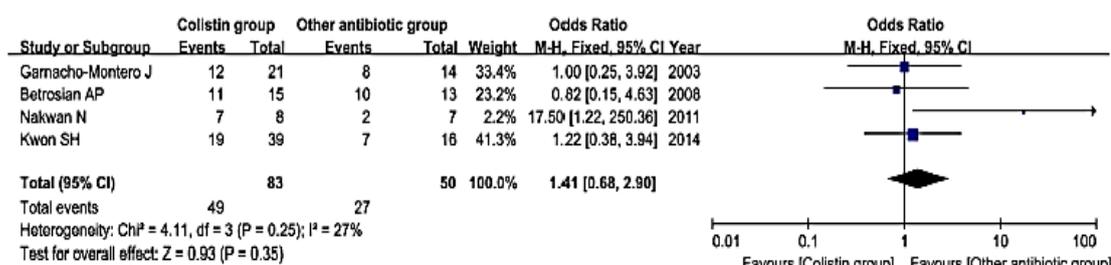


Figure 2. Clinical response of colistin monotherapy compared with control antibiotics.

Resultados microbiológicos: Dos estudios compararon colistina con otros antibióticos en términos de respuesta microbiológica, incluyeron 83 pacientes (54 con tratamiento colistina, 29 con otros antibióticos). Los resultados de estos dos estudios muestran una diferencia significativa entre el grupo colistina y el grupo control (OR=2.90; 95% IC=1.01-8.32; $p=0.05$).

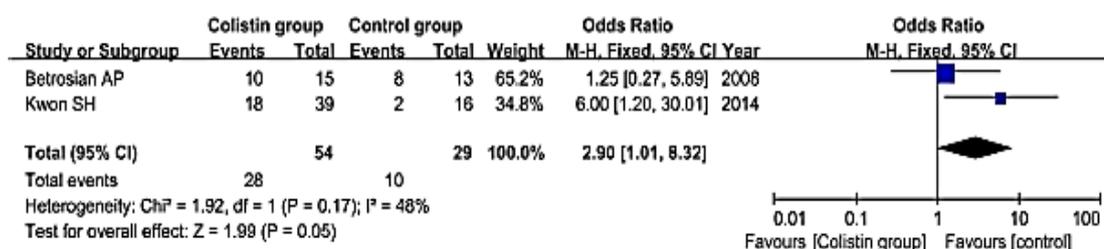


Figure 3. Forest plot for microbiological response between colistin group and control group.

Mortalidad: Los seis estudios reportaron mortalidad, incluyeron 491 pacientes (234 con tratamiento colistina, y 257 con otros antibióticos). La tasa de mortalidad fue mas bajo

en el grupo colistina que en el grupo control (43% vs 50%), no se encontró diferencia significativa entre estos dos grupos (RR=0.9; 95% IC= 0.63-1.30; p=0.59).

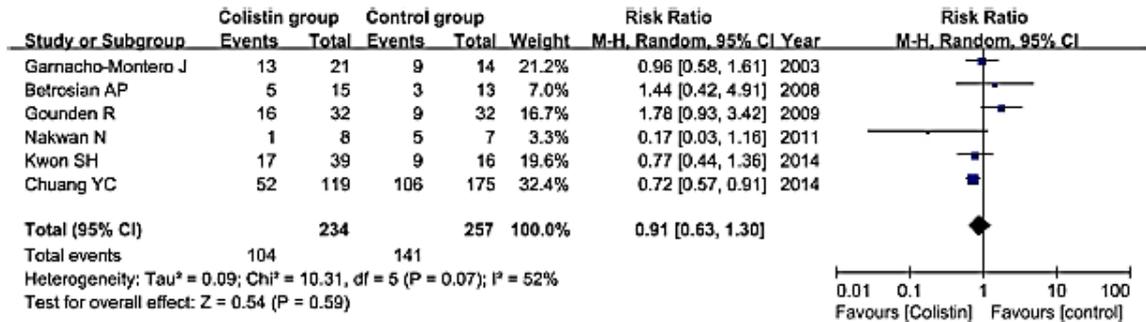


Figure 4. Forest plot for risk ratios in terms of mortality of colistin compared with control antibiotics.

Meta-análisis de terapia de combinación basada en colistina:

Resultados clínicos: cinco estudios reportaron la respuesta clínica, incluyeron 412 pacientes (194 con terapia combinación basada en colistina, y 218 con colistina monoterapia). La respuesta clínica favorable fue alta en pacientes con terapia de combinación basada en colistina (grupo experimental) mas que con monoterapia con colistina (grupo control) (68.1% vs 45.8%). La respuesta clínica global no difiere significativamente entre los dos grupos (OR=1.37; 95% IC = 0.86-2.19; p=0.18).

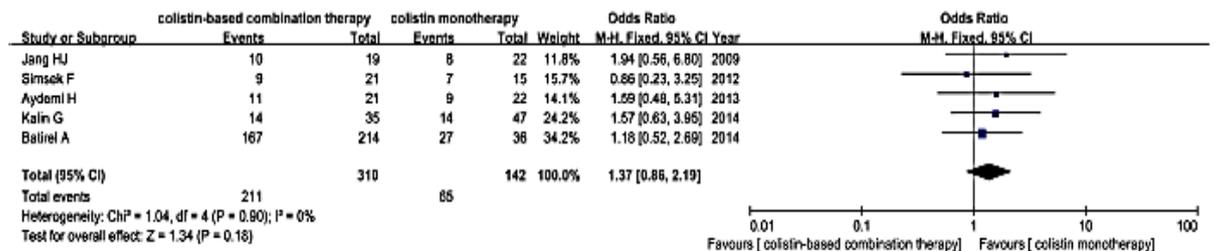


Figure 6. Clinical response with colistin combination therapy compared with monotherapy.

Respuesta microbiológica: los seis estudios reportaron respuesta microbiológica en terapia de combinación basada en colistina vs monoterapia colistina. Los resultados mostraron una asociación significativa (OR=2.14; 95% IC = 1.48-3.07; p<0.0001).

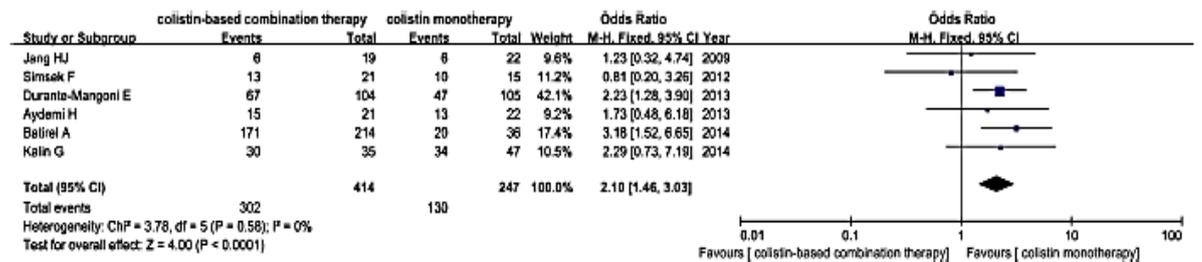


Figure 7. Forest plot for microbiological response between colistin combination and monotherapy groups.



Mortalidad: Los seis estudios reportaron mortalidad. No se observa diferencia significativa cuando se compara terapia de combinación basada en colistina con monoterapia con colistina con respecto a mortalidad hospitalaria (RR= 0.93; 95% IC = 0.74-1.17; p=0.54).

En conclusión, los resultados muestran que colistina podría ser una terapia alternativa segura y efectiva para infecciones por *A. baumannii* drogo-resistente. No se encontraron diferencias entre terapia de combinación basada en colistina y monoterapia colistina y entre monoterapia colistina y otros antibióticos. Estudios adicionales son necesarios para evaluar la efectividad de colistina en infecciones MDR-AB.

GU W.J. (2014)²⁷

Realizaron una revisión sistemática y meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de colistina para el tratamiento de neumonía asociada a ventilador (VAP) causada por bacterias Gram negativas (GNB) multidrogo-resistentes (MDR).

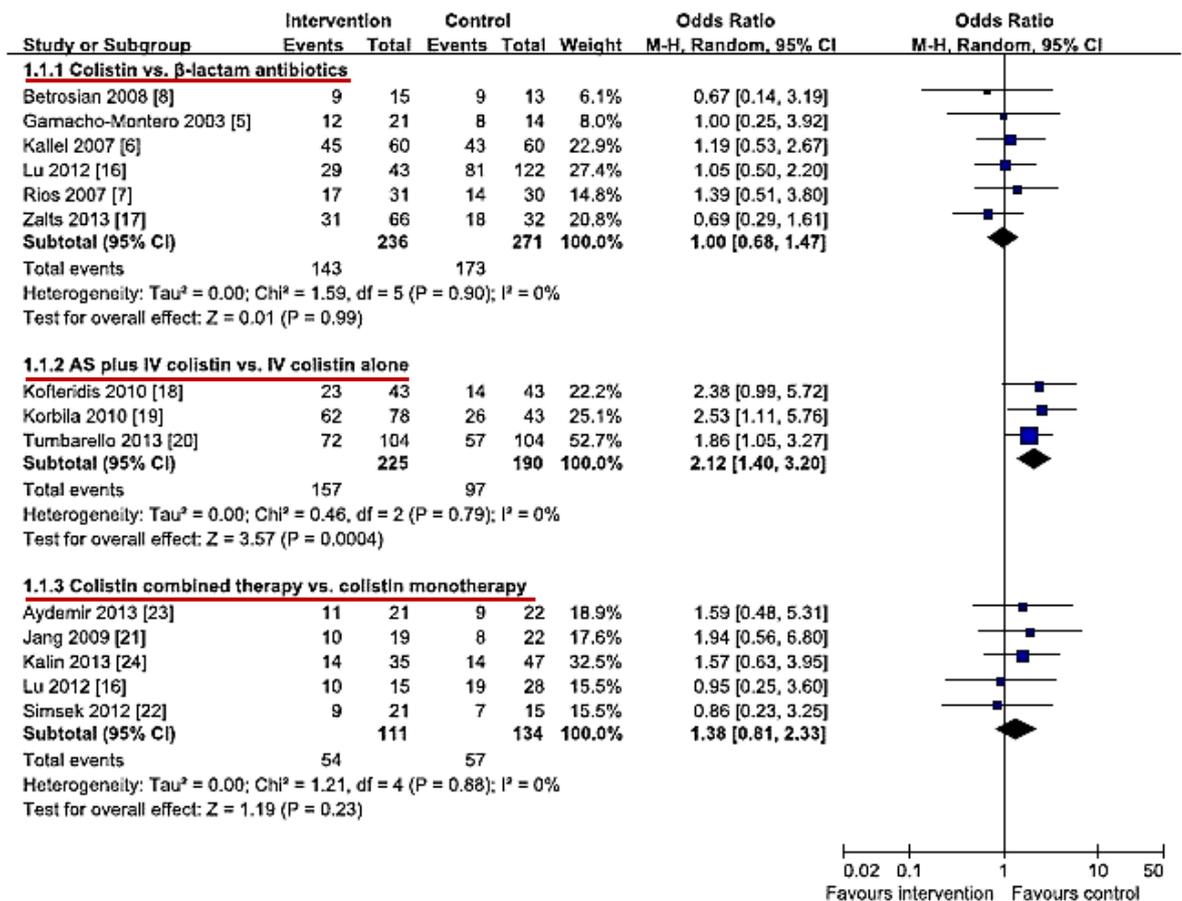
El resultado primario fue cura clínica. Los resultados secundarios fueron erradicación microbiológica, mortalidad en UCI, mortalidad hospitalaria, estancia prolongada en UCI y nefrotoxicidad.

Catorce estudios controlados con 1167 pacientes fueron identificados, incluyeron seis reportes de colistina vs antibióticos beta lactámicos, tres reportaron colistina aerolizados mas intravenosa vs colistina sola y cinco reportaron terapia combinada basada en colistina vs monoterapia colistina.

La tasa de cura clínica de colistina fue comparable con antibióticos beta lactámicos (OR = 1.00; 95% CI = 0.68–1.47). Comparada con colistina intravenosa sola, colistina intravenosa mas aerolizada muestra una mejor cura clínica (OR = 2.12; 95% CI = 1.40–3.20). Comparada con colistina en monoterapia, la terapia de colistina combinada no parece proveer una mejor cura clínica (OR = 1.38; 95% CI = 0.81–2.33). No se encuentra diferencia significativa en nefrotoxicidad y otros resultados secundarios entre los grupos de tratamiento.

Colistina parece ser efectiva y segura como antibióticos beta-lactámicos para el tratamiento de MDR GNB VAP. La colistina AS puede ser un beneficio adjunto a colistina intravenoso en el manejo de VMDR GNV VAP. La terapia combinada no parece proporcionar mejores resultados comparados con colistina en monoterapia.

²⁷ Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC., Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis, Int J Antimicrob Agents. 2014 Dec;44(6):477-85.



b. ESTUDIOS CLINICOS

SORLÍ L., (2017)²⁸

Realizaron una cohorte observacional prospectiva, incluyeron pacientes infectados por *P. aeruginosa* tratados con colistimetato sódico intravenoso. Todos los pacientes tuvieron infecciones documentadas microbiológicamente debido a XDR-*P. aeruginosa* colistina susceptible. Los pacientes fueron excluidos si tenían >18 años, gestante, lactante o en terapia de reemplazo renal.

El resultado primario fue la cura clínica, y el secundario fue mortalidad a los 30 días por cualquier causa. Fueron incluidos en el análisis 91 pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* susceptibles a colistina y fueron tratados con CMS intravenoso.

La cura clínica fue observada en 72 (79.1%) pacientes. Los pacientes con falla clínica fueron principalmente hombres con alto índice APACHE II. Adicionalmente, ellos alcanzaron altas concentraciones séricas y tenían mayor probabilidad de desarrollar AKI que los pacientes con cura clínica. Los factores asociados a la falla clínica fueron sexo masculino (OR = 5.88; 95% IC = 1.09-31.60; p=0.039), score APACHE II (OR = 1.15; 95% IC = 1.03-1.27; p=0.013), y la presencia de AKI al finalizar el tratamiento (OR = 9.13; 95% IC = 2.06-40.5; p=0.004).

²⁸ Sorlí L, Luque S, Segura C, Campillo N, Montero M, Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, BMC Infect Dis. 2017 Jan 5;17(1):11

La tasa de mortalidad por todas las causas a los 30 días fue de 30.8%. Sólo 13 pacientes murieron por infección por *P. aeruginosa*, llevando a una tasa de mortalidad relacionada a la infección de 14.3%.

En el estudio se observa que los niveles plasmáticos de colistina no están relacionados a la cura clínica o mortalidad en pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* XDR tratados con CSM.

YILMAZ., (2015)²⁹

Realizaron un estudio observacional, retrospectivo, con el objetivo de comparar la eficacia clínica y microbiológica de colistina sola o en combinación con sulbactam o carbapenem en el tratamiento de neumonía asociada a ventilador (VAP) por *A. baumannii* multidrogo resistente (MDR) y extremadamente drogoresistente (XDR).

Los resultados primarios y secundarios para colistina sola, colistina con sulbactam, y colistina con carbapenems fueron evaluados. El resultado primario fue la eficacia clínica y eficacia microbiológica. Los resultados secundarios fueron nefrotoxicidad, hospitalización prolongada y mortalidad.

Un total de 70 pacientes adultos con VAP fueron evaluados, 17 (24.3%) recibieron colistina sola, 20 (28.6%) recibieron colistina+sulbactam, y 33 pacientes (47.1%) recibieron colistina+carbapenem. La tasa de respuesta fue más alta en el grupo de combinación con carbapenem que en el grupo combinación con sulbactam.

Table 3. Clinical and microbiological response and mortality according to the combined antimicrobial agent

	None (n = 17) (%)	Carbapenem (n = 33) (%)	Sulbactam (n = 20) (%)	p ¹
Clinical response	13 (76.5)	21 (63.6)	11 (55.0)	0.35; 0.53
Microbiological Response	9 (52.9)	21 (63.6)	12 (60.0)	0.23; 0.16
General mortality on 28th day	7 (41.2)	16 (48.5)	14 (70.0)	0.53; 0.21
Nephrotoxicity	3/17 (17.6)	4/33 (12.1)	2/20 (10.0)	0.37; 0.08

¹The first p value represents colistin alone compared with colistin carbapenem combination and colistin sulbactam combination, and the second p value represents a colistin and carbapenem combination compared with a colistin and sulbactam combination.

La colistina sola parece ser tan efectiva como colistina combinada con carbapenem o sulbactam; sin embargo, no se puede recomendar la monoterapia con colistina porque las cepas heterorresistentes no se pudieron evaluar en el estudio.

AYDEMIR H., (2013)³⁰

Realizaron un estudio abierto, comparativo, prospectivo, aleatorizado en un centro, cuyo objetivo fue comparar la respuesta del tratamiento de colistina sola vs la combinación de colistina y rifampicina en el tratamiento de neumonía asociada a ventilador (VAP) causada por *A. baumannii* carbapenem resistente.

Cuarenta y tres pacientes adultos fueron aleatorizados y fueron asignados para uno de los dos grupos de tratamientos. Los resultados primarios fueron la respuesta clínica de VAP; y los resultados secundarios fueron las respuestas microbiológicas, laboratorial y

²⁹ Yılmaz GR, Guven T, Guner R, KocakTufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, Acikgoz ZCColistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. J Infect DevCtries. 2015 May 18;9(5):476-85

³⁰ Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, Kokturk F, Ornek T, Celebi G., Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacterbaumannii* ventilator-associated pneumonia. Epidemiol Infect. 2013 Jun; 141(6):1214-22.

radiológica. 43 pacientes diagnosticados con VAP por AB carbapenem resistente fueron ingresados al estudio.

Se observaron mejores tasas de respuesta en el grupo de combinación (clínica, $p=0.654$, laboratorio, $p=0.645$, radiológica, $p=0.290$, microbiológica, $p=0.597$) aunque no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo el tiempo hasta el aclaramiento microbiológico (3.1 +/- 0.5 días, $p=0.029$) fue significativamente mas corto en el grupo de combinación.

Las tasas de mortalidad relacionadas a VAP fueron 63.6% (14/22) y 38.1% (8/21) para colistina y los grupos de combinación ($p=0.171$) respectivamente. El estudio sugiere que la combinación de colistina con rifampicina podrían mejorar los resultados clínicos y microbiológicos de pacientes con VAP infectados con *A. baumannii*.

Table 2. Outcomes of patients treated with colistin alone and in combination with rifampicin

Variables	Total (n=43)	Colistin group (n=22)	Colistin+rifampicin group (n=21)	P
Clinical response (%)	20 (46.5)	9 (40.9)	11 (52.4)	0.654
Laboratory response (%)	22 (51.2)	10 (45.5)	12 (57.1)	0.645
Radiological response (%)	18 (41.9)	7 (31.8)	11 (52.4)	0.290
Microbiological response (%)	28 (65.1)	13 (59.1)	15 (71.4)	0.597
Time to microbiological clearance (days), mean ± s.d.	3.8 ± 1.4	4.5 ± 1.7	3.1 ± 0.5	0.029
In-hospital mortality (%)	29 (67.4)	16 (72.7)	13 (61.9)	0.666
VAP-related mortality (%)	22 (51.2)	14 (63.6)	8 (38.1)	0.171

VAP, Ventilator-associated pneumonia.

MONTERO. ET AL, (2009)³¹

Realizaron un estudio retrospectivo 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.

Se incluyeron 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%).

En 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).

³¹ Montero, M., Horcajada, J.P., Sorlí, L. et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. Infection (2009) 37: 461. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-8342-x>.

La neurotoxicidad ocurrió 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%, 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.

BETROSIAN A.P., (2008)³²

Realizaron un estudio de cohorte prospectivo en adultos críticamente enfermos con Neumonía Asociada a Ventilador (VAP), cuyo objetivo fue comparar la seguridad y eficacia de ampicilina/sulbactam (AMP/SULB) y colistina (COL) en el tratamiento de VAP por *Acinetobacter baumannii* multidrogo-resistente.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir colistina intravenosa (grupo COL) 3MUI cada 8 horas o ampicilina/sulbactam (grupo AMP/SULB) 9g c/8h. La duración del tratamiento fue de 8 a 10 días para ambos grupos. Las dosis fueron ajustadas de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Clcr 20-50mL/min tuvo una reducción de dosis del 25% administradas dos veces al día; Clcr<20mL/min tuvo una reducción de dosis del 75% administradas una vez al día).

Los pacientes en AMP/SULB y falla renal leve (Clcr 31-60 ml/min) tuvieron una reducción de dosis del 25% sin cambio en los intervalos de dosis. En falla renal severa (Clcr 7-30 ml/min) la dosis fue reducida en un 50% y se administró dos veces al día.

El resultado primario fue la cura clínica de VAP; y los resultados secundarios fueron cura microbiológica, la mortalidad al día 14 y la mortalidad por todas las causas (28 días).

Durante el periodo del estudio 30 pacientes críticamente enfermos con VAP por *A. baumannii* MDR fueron identificados

Table 2 Clinical and bacteriologic outcome, mortality rates and adverse events in both study groups

	COL group, n = 15 (%)	Amp/Sulb group, n = 13 (%)	p-Value
Clinical			
Success	9 (60)	9 (61.5)	
Improvement	2 (13.3)	1 (7.6)	NS
Failure	4 (26.6)	3 (23)	
Bacteriological			
Success	10 (66.6)	8 (61.5)	
a: Eradication	7 (46.6)	6 (46.1)	
b: Suppression	3 (20)	2 (15.3)	NS
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

El principal hallazgo de este estudio es que el régimen de dosis altas de terapia con ampicilina/sulbactam es al menos tan eficaz como la monoterapia con colistina convencional en el tratamiento de VAP debido a cepas de MDR *A. baumannii*. No se observan diferencias significativas en las tasas de mortalidad y los efectos adversos.

³² 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 Jun;56(6):432-6.

**FALAGAS M., (2009)³³**

Realizaron un estudio para investigar la terapia con colistina en un estudio de cohorte grande, retrospectiva, de un solo centro. Los resultados del análisis primario fueron resultados de infecciones, sobrevida y nefrotoxicidad.

Se incluyeron un total de 258 pacientes (174 [67%] hombres) que cumplieron los criterios de inclusión. Entre estos 222 pacientes (86%) fueron hospitalizados en la UCI. El promedio de edad fue 61 años (rango 15-98 años) y el promedio del score APACHE II fue 17 (rango 2-39), el promedio de duración de administración de colistina fue de 17.9 días. 170 (65.9%) fueron infecciones por *A. baumannii*, 68 (26.4%) *Pseudomonas aeruginosa*, 18 (7.0%) *Klebsiella pneumoniae*, entre otros.

Análisis de cura de infecciones: en total las infecciones fueron curadas en 83.3% de pacientes quienes recibieron monoterapia con colistina o colistina combinada con meropenem. En contraste, los pacientes quienes fueron tratados con combinaciones de colistina combinada con piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam u otros agentes tuvieron una tasa significativamente más baja de cura de infección (64.7%, 75%, y 61.3% respectivamente). Colistina en monoterapia no difiere significativamente de las combinaciones de colistina/meropenem en términos de tasa de cura de infecciones.

Análisis de mortalidad: la mortalidad entre los pacientes quienes recibieron un promedio de dosis diaria de colistina de 3 MUI (38.6%) fue más alta que la mortalidad entre pacientes quienes recibieron 6 MUI (27.8%) y pacientes quienes recibieron 9 MUI (27.8%). El análisis multivariado muestra que la dosis altas de colistina (aOR=1.22; 95% IC 1.05-1.42; p=0.009) y la cura de infecciones (aOR=9.95; 95% IC 3.6 – 23.1; p=0.0001) fueron asociados a un incremento de probabilidad de sobrevida. Por otro lado, el score APACHE II (aOR = 0.89; 95% CI 0.84–0.95; p<0.001), elevación de creatinina (aOR = 0.21; 95% CI 0.1–0.45; p<0.001), y presencia de enfermedad hematológica (aOR = 0.23; 95% CI 0.08–0.66; p=0.006), fueron independientemente asociadas con disminución de probabilidad de sobrevida.

En conclusión, en este estudio de cohortes retrospectivo, los pacientes que recibieron una combinación de colistina o colistina/meropenem tuvieron un mejor resultado de infección que los que recibieron colistina en combinación con otros antibióticos. Además, los pacientes con neumonía tuvieron un mejor resultado de infección en comparación con aquellos con otros tipos de infección. Asimismo, los pacientes que recibieron una dosis diaria promedio más alta de colistina tuvieron una mortalidad más baja.

No hubo diferencia con respecto a la efectividad de colistina con respecto al tipo específico de bacteria Gram-negativa (es decir, eficacia similar en el tratamiento de infecciones causadas por *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*). La necesidad de realizar ECA sobre la colistina que ayude a esclarecer aún más su papel en la práctica clínica no puede enfatizarse lo suficiente.

³³ Falagas M., Rafailidis P., Ioannidou E., Alexiou V., Matthaiou D., et al., Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients., International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010) 194–199.

Table 2
Outcome of infection due to different pathogens, according to the specific therapeutic regimen received.

Pathogen	Infection outcome	Regimen					
		COL monotherapy ^a	COL + MER ^b	COL + PIP/TAZ	COL + SAM	COL + other agents ^c	All regimens
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cure [n/N (%)]	20/23 (87.0) [*]	99/118 (83.9) [†]	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) [†]	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 (25.3)	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, piperacillin/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.

^a 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.

^b 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).

Table 3

 Backward multivariate logistic regression model for cure of infection (dependent variable)^a.

Variables in the equation	aOR	95% CIs for OR	<i>P</i> -value
COL or COL + MER treatment	3	1.3–7.1	0.01
Age (years)	0.96	0.94–0.99	0.04
Pneumonia	7.9	3.6–17.2	<0.001
Proportion of creatinine change ^b	0.69	0.49–0.96	0.029

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; COL, colistin; MER, meropenem.

^a Any variable that was significantly associated with cure of infection in the univariate analysis (Table 1) was entered in the backward multivariate logistic regression model. Six variables were removed from the equation (probability for stepwise removal was set at *P* > 0.05): nephrotoxicity; central nervous system infection; bacteraemia; abdominal infection; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score; and malignancy.

^b (Creatinine at end of COL treatment – creatinine at start of COL treatment) / creatinine at start of COL treatment.

PINTADO V, (2008)³⁴

Realizaron un estudio de cohorte 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 recibieron colistimetato sódico (dosis promedio 4.4mg/kg/día; duración promedio 20 días), las infecciones más frecuentes fueron: neumonía o traqueobronquitis (63.3%), infección intraabdominal (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%), e 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 en monoterapia y 52 (87%) recibieron terapia combinada con otros antibióticos como beta-lactámicos (5 casos), aminoglicósidos (14), beta-lactámicos y aminoglicósidos.

Una respuesta favorable fue observada en 43 casos (71.7%). La mortalidad total fue de 26.7% a pesar del uso común de terapia combinada con aminoglicósidos (48%). Colistina parece ser una droga efectiva y segura para las infecciones severas por bacterias gram negativas multiresistentes.

³⁴ 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.



HACHEM R., (2007)³⁵

Realizaron un estudio de cohorte, retrospectivo en la Universidad de Texas en el que recolectaron datos clínicos y demográficos de 95 pacientes con cáncer y con infecciones causadas por *Pseudomona* multidrogorresistente (PMDR), entre enero de 2001 y enero de 2004, tratados con colistina (grupo colistina) o algún agente antipseudomónico activo (un antibiótico beta-lactámico 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: carbapenems, quinolonas, piperacilina/tazobactam o ticarcilina/acido clavulánico, cefepima 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 ($p=0.055$).

Los pacientes tratados con colistina tuvieron 2.9 veces (95% IC, 1.1 a 7.6 veces) mayor probabilidad que el grupo control de experimentar una respuesta clínica a la terapia ($p=0.026$). El tratamiento con colistina puede ser una terapia alternativa útil o preferida de esta infección causada por PMDR en pacientes con cáncer.

CELEBI S., (2010)³⁶

Realizaron un estudio prospectivo que incluyó 15 niños que desarrollaron 17 infecciones nosocomiales en el Hospital Universitario de Bursa (Turquía), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de colistimetato sódico en el tratamiento de infecciones nosocomiales MDR causadas por *P.aeruginosa* o *A. baumannii* y para definir los parámetros clínicos asociados con estos microorganismos en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (NCIU) y para pacientes en otras unidades.

Las dosis administradas de colistimetato sódico fueron de 40-75 x 10³ U/kg por día intravenoso dividido en tres dosis. Los resultados mostraron que 15 pacientes recibieron 17 cursos de colistimetato sódico para las siguientes infecciones: neumonía asociada a ventilador ($n=14$), sepsis relacionadas a catéter ($n=1$) e infecciones de piel y tejido blando ($n=2$). El promedio de edad entre los pacientes fue de 53.2 – 74.7 meses (rango 8 días – 15 años) y 60% fueron hombres. La mortalidad fue de 26.6%.

El estudio concluyó que colistimetato sódico parece ser seguro y efectivo en el tratamiento para infecciones graves causadas por *P. aeruginosa* o *A. baumannii* multidrogo resistentes en pacientes pediátricos.

ROSANOVA M., (2009)³⁷

Realizaron un estudio observacional prospectivo de revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos tratados con colistina intravenosa en la unidad de quemados terciaria entre Enero 2005 y Diciembre 2006.

³⁵ Hachem R et al, Colistin Is Effective in Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Pseudomonaaeruginosa in Cancer Patient, Antimicrobial Agents And Chemotherapy, June 2007, p. 1905–1911

³⁶ Celebi S., Hacimustafaoglu M., Kosal N., Ozkan H., Cetinkaya :, Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients, Pediatrics International (2010) 52, 410–414

³⁷ Rosanova M., Epelbaum C., Noman A., Villsboas M., Alvarez V., et al., Use of Colistin in a Pediatric Burn Unit in Argentina, J Burn Care Res 2009;30:612–615)



Cuarenta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio, la dosis de colistina usada fue 5mg/kg/día (máximo 160mg cada 6 horas). El 62% fue hombre, la edad promedio fue 68 meses, la superficie quemada fue entre 9% y 87%, todos los pacientes habían recibido previamente antibióticos distintos de la colistina debido a otras infecciones y concomitante a colistina debido a co-patógenos.

Table 2. Type of infections (N = 45)

	N (%)
Burn wound sepsis	19 (42)
Burn wound infections	14 (31)
Bacteremia catheter associated	3 (7)
Pneumonia	3 (7)
Osteomyelitis	3 (7)
Urinary tract	2 (4)
Bacteremia	1 (2)

Acinetobacter spp fue aislado en 20 pacientes (44.5%), *Pseudomas spp* en 14 pacientes (31%) y la asociación de ambos en seis pacientes (13.5%). Un total de 45 cursos de colistina fueron administrados en diferentes infecciones. Ninguno de los pacientes mostró incremento de urea o creatinina o daño neurológico durante el tratamiento con colistina.

Los resultados fueron favorables en 44 pacientes (98%), y un paciente murió por razones no relacionadas con la infección o administración de colistina.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS–META-ANALISIS

CHEN Z., (2015)³⁸:

Realizan un meta-análisis con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de monoterapia con colistina vs otros antibióticos individuales, y terapia de combinación basada en colistina (con otros antibióticos) vs colistina sola para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii*.

Doce estudios cumplieron con los criterios de inclusión que incluyeron 1159 pacientes. Para la monoterapia con colistina fueron considerados seis estudios con 491 pacientes. Para terapia de combinación basada en colistina, seis artículos que incluyeron 668 pacientes.

Meta-análisis de monoterapia colistina:

Seguridad: Los principales efectos adversos del tratamiento con colistina son nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Cuatro estudios, incluyeron 412 pacientes, reportaron nefrotoxicidad. En general, no se encontró diferencia significativa entre el grupo colistina y el grupo control (OR=2.09; IC 95%=0.71-6.18; p=0.18). Ningún estudio reportó resultados de neurotoxicidad.

³⁸ Chen Z, Chen Y, Fang Y, Wang X, Chen Y, Qi Q, Huang F, Xiao X., Meta-analysis of colistin for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection., Sci Rep. 2015 Nov 24;5:17091.

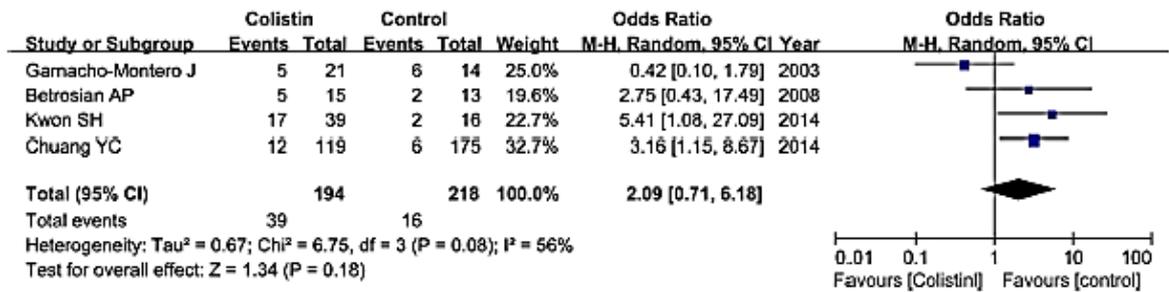


Figure 5. Risk of nephrotoxicity with colistin compared with control antibiotics.

Meta-análisis de terapia de combinación basada en colistina:

Seguridad: La nefrotoxicidad no difirió significativamente entre el grupo de terapia combinada basada en colistina y el grupo de monoterapia con colistina (OR=1.13; 95% CI = 0.74–1.73; p=0.57).

GU W.J. (2014)³⁹

Realizaron una revisión sistemática y meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de colistina para el tratamiento de neumonía asociada a ventilador (VAP) causada por bacterias Gram negativas (GNB) multidrogo-resistentes (MDR).

El resultado primario fue cura clínica, y los resultados secundarios fueron erradicación microbiológica, mortalidad en UCI, mortalidad hospitalaria, estancia prolongada en UCI y nefrotoxicidad.

Catorce estudios controlados con 1167 pacientes fueron identificados, incluyeron seis reportes de colistina vs antibióticos beta-lactámicos, tres reportaron colistina aerolizada más intravenosa vs colistina sola y cinco reportaron terapia combinada basada en colistina vs monoterapia con colistina.

Colistina vs antibióticos beta-lactámicos: seis estudios compararon colistina con antibióticos beta-lactámicos para el tratamiento de MDR GNB VAP, colistina fue comparable con otros antibióticos beta-lactámicos en relación a los resultados de nefrotoxicidad (OR = 1.26; 95% CI 0.62–2.58; p = 0.52, I² = 0%).

Colistina intravenosa mas aerolizada vs colistina intravenosa sola: los resultados de nefrotoxicidad no muestran diferencias significativas (OR = 1.13; 95% CI 0.65–1.96; p = 0.67, I² = 0%).

Terapia combinada de colistina vs monoterapia de colistina: los resultados de nefrotoxicidad no muestran diferencias significativas (OR = 0.55; 95%CI 0.15–1.99; p = 0.37).

³⁹ Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC., Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis, Int J Antimicrob Agents. 2014 Dec;44(6):477-85.



Incidence of nephrotoxicity and other adverse events in included studies.

Study	Nephrotoxicity, No./total (%)	Neurotoxicity, No./total (%)	Other adverse events	Treatment discontinuation
Garnacho-Montero et al. [5]	5/21 (23.8) ^a	None	N/A	None
Kallel et al. [6]	None	N/A	One patient treated with colistin developed diffuse muscular weakness during hospitalisation that resolved within 1 month after ICU discharge	None
Rios et al. [7]	4/31 (12.9)	N/A	N/A	None
Betrosian et al. [8]	5/15 (33.3)	None	N/A	None
Lu et al. [16]	5/43 (11.6)	N/A	N/A	None
Zalts et al. [17]	1/66 (1.5) ^b	N/A	N/A	None
Kofteridis et al. [18]	16/86 (18.6)	None	No adverse events such as bronchoconstriction, apnoea or chest tightness	None
Korbila et al. [19]	N/A	N/A	No adverse events such as bronchoconstriction	None
Tumbarello et al. [20]	49/208 (23.6)	N/A	N/A	None
Jang et al. [21]	16/41 (39.0)	N/A	N/A	None
Simsek et al. [22]	N/A	N/A	N/A	None
Aydemir et al. [23]	10/43 (23.3)	None	N/A	None
Kalin et al. [24]	22/82 (26.8)	N/A	Hepatotoxicity was seen in two patients (5.4%) in the colistin/sulbactam combination group and eight patients (15.4%) in the colistin monotherapy group, with no statistically significant difference	None

N/A, not available; ICU, intensive care unit.

^a Three patients required dialysis.^b Defined as a requirement for haemodialysis.

b. OTROS ESTUDIOS

DURANTE-MANGONI E., (2016)⁴⁰

Este estudio es un análisis secundario de un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, que compara la eficacia y seguridad de colistina versus la combinación de colistina mas rifampicina en infecciones graves por *Acinetobacter baumannii* XDR; y cuyo objetivo fue evaluar prospectivamente la incidencia y los factores de riesgo para nefrotoxicidad asociada a colistina.

El resultado primario fue lesión renal aguda (AKI) durante el tratamiento con colistina, la evaluación fue realizada usando los criterios de Acute Kidney Injury Network y considerando la muerte como un riesgo competitivo. Se estudiaron 166 pacientes adultos sin enfermedad renal basal en la terapia de reemplazo renal, todos tenían infecciones potencialmente mortales debido a *A. baumannii* XDR colistina susceptible. Los pacientes recibieron colistina intravenosa a una dosis inicial (2MU cada 8 horas) con ajuste de dosis de acuerdo a la función renal actual. La creatinina sérica fue medida como línea de base y a los 4, 7 11 y 21 días (o el último día de la terapia).

Los resultados evaluados fueron: “tiempo hasta cualquier lesión renal” (AKI estadio 1-3) y “tiempo hasta lesión renal severa” (considerando solo AKI estado 2-3). La muerte fue contada como un evento competitivo. El AKI fue observado en 84 pacientes (50.6%, estadio 1 en 40.4%), con una tasa de incidencia de 5/100 personas-día (95% IC 4-6.2). El riesgo estimado de AKI a los 7 y 14 días fue de 30.6% y 58.8%. La edad y enfermedad renal crónica previa fueron asociadas significativamente con cualquier AKI en el análisis multivariable.

La lesión renal aguda se produjo en un tercio o en la mitad de los pacientes tratados con colistina y es más probable en el anciano, y en sujetos con enfermedad renal.

⁴⁰ Durante-Mangoni E, Andini R, Signoriello S, Cavezza G, Murino P, Buono S, De Cristofaro M, Tagliatela C, Bassetti M, Malacarne P, Petrosillo N, Corcione A, Viscoli C, Utili R, Gallo C, Acute kidney injury during colistin therapy: a prospective study in patients with extensively-drugresistant *Acinetobacter baumannii* infections, *Clinical Microbiology and Infection* (2016), doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.004.



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^{41,42}.

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^{43,44}.

En el estudio realizado por **Falagas ME, et al.**⁴⁵, 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.**⁴⁶, 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.**⁴⁷; 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 pre-existente; 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 observadas en dos pacientes del grupo de ampicilina/sulbactam. No se observaron efectos secundarios neurotóxicos en ninguno de los pacientes de ambos grupos de tratamiento.

⁴¹ Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):377-91.

⁴² 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>.

⁴³ Michalopoulos A1, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):377-91.

⁴⁴ 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

⁴⁵ 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.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ 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.



El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID⁴⁸ 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*)⁴⁹. 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 cutáneamaculopapular	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%
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 $\geq 1\%$

c. AGENCIAS REGULADORAS

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. La sobredosis puede causar bloqueo neuromuscular caracterizado por parestesia, letargo, confusión, ataxia, mareos, nistagmus, trastorno del habla, falla renal, parálisis muscular respiratoria que puede conducir a la muerte.^{50,51}

⁴⁸ 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/>

⁴⁹ 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/>

⁵⁰ Label: Coly-Mycin® M Parenteral, Food and Drug Administration (FDA),
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050108s026lbl.pdf

⁵¹ DRUGDEX Evaluations, Colistimethate, MICROMEDEX.

IX. CONSUMOS

COLISTINA 100 mg/2 mL INYECTABLE

ESTABLECIMIENTO DE SALUD	CONSUMOS		STOCK OCT_2017
	OCT_2016 A SET_2017		
CALLAO	54		52
HOSPITAL NAC. DANIEL A. CARRION	0		51
HOSPITAL SAN JOSE	54		1
DIRIS LIMA CENTRO	277		26
HOSPITAL DE APOYO SANTA ROSA	152		0
HOSPITAL DE EMERGENCIAS PEDIATRICAS	36		0
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	20		0
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME	69		26
DIRIS LIMA ESTE	58		0
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	58		0
DIRIS LIMA NORTE	44		0
HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES	44		0
DIRIS LIMA SUR	80		3
HOSPITAL DE EMERGENCIAS VILLA EL SALVADOR	80		3
LAMBAYEQUE	2		0
HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	2		0
NO TIENE ASIGNADO DIRIS	1708		1
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	252		1
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	811		0
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD NIÑO SAN BORJA	319		0
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL	326		0
PIURA II - SULLANA	30		0
HOSPITAL DE APOYO II-SULLANA	30		0
TOTAL	2253		82

COLISTINA 150 mg/2 mL INYECTABLE

ESTABLECIMIENTO DE SALUD	CONSUMOS		STOCK OCT_2017
	OCT_2016 A SET_2017		
AREQUIPA	27		0
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA	27		0
CALLAO	441		77
HOSPITAL NAC. DANIEL A. CARRION	428		66
HOSPITAL SAN JOSE	13		11
CUSCO	23		0
HOSPITAL ANTONIO LORENA DEL CUSCO	23		0
DIRIS LIMA CENTRO	2081		776
HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSE CASIMIRO ULLOA	237		212
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO	773		145
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	1071		419
DIRIS LIMA ESTE	313		1
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	313		1
DIRIS LIMA NORTE	594		13
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA	594		13
LA LIBERTAD	16		0



ESTABLECIMIENTO DE SALUD	CONSUMOS		STOCK
	OCT_2016 A SET_2017		OCT_2017
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO	16		0
LAMBAYEQUE	1434		1145
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS MERCEDES	483		61
HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	951		1084
LORETO	37		68
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "FELIPE SANTIAGO ARRIOLA IGLESIAS"	37		68
NO TIENE ASIGNADO DIRIS	3222		584
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	2786		113
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	105		145
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD NIÑO SAN BORJA	331		326
TACNA	99		0
HOSPITAL HIPOLITO UNANUE DE TACNA	99		0
TOTAL	8287		2664

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. COSTOS

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/.)	58.5 ⁵² - 355 ⁵³	72.00-288. ⁵⁴	3.05 ⁵⁵	1.20 ⁵⁶	16.25 ⁵⁷	17.80 ⁵⁸	11.0 ⁵⁹
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)	350mg = 3 unidades (aprox 70kg)	6g = 6 unidades	1.2g = 6 unidades	18g = 4 unidades	1.5g = 3 unidades	3g = 6 unidades
	56 unidades	42 unidades	84 unidades	84 unidades	56 unidades	42 unidades	84 unidades
Costo tratamiento (S/.)	3276 - 19880	3024 - 12096	256.2	100.8	910	747.6	924

⁵² 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/>

⁵³ 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/>

⁵⁴ Orden de compra 000837. H. N. Arzobispo Loayza. Colistina 150 mg/2 mL. 05 Set 2014

⁵⁵ 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/>

⁵⁶ 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/>

⁵⁷ 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/>

⁵⁸ 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/>

⁵⁹ 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/>



XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA ⁶⁰	EMA ⁶¹	MHRA ⁶²
COLISTINA	<p>Colistimetato de sodio parenteral esta indicado para el tratamiento de infecciones crónicas o agudas debido a la sensibilidad de cepas de ciertos bacilos Gram negativos. Esto es particularmente indicado cuando la infección es causada por cepas sensilbes de <i>Pseudomona aeruginosa</i>. Este antibiótico no esta indicado para infecciones debidas a <i>Proteus</i> o <i>Neisseria</i>. Tiene efectividad clínica probada en el tratamiento de infecciones debidas a los siguientes organismos gram negativos: <i>Enterobacter aerógenes</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Pseudomona aeruginosa</i>.</p> <p>Puede ser usado como terapia inicial en infecciones serias que se sospechan son debidas a organismos Gram negativos y en el tratamiento de infecciones por bacilos Gram-negativo susceptibles.</p> <p>Para reducir el desarrollo de bacterias drogo-resistentes y mantenimiento de la efectividad, debe ser usado solo para tratar o prevenir infecciones que son probadas o con fuerte sospecha de ser causadas por bacterias susceptibles.</p>	<p><u>Vía intravenosa:</u></p> <p>En adultos y niños, incluidos los neonatos, para el tratamiento de las infecciones graves causadas por determinados patógenos Gram negativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.</p> <p>Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antimicrobianos.</p> <p><u>Vía inhalatoria:</u></p> <p>Adultos y pacientes pediátricos para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, en pacientes con fibrosis quística.</p> <p>Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.</p>	<p>En adultos y niños, incluidos los neonatos, para el tratamiento de las infecciones graves causadas por determinados patógenos Gram negativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.</p> <p>Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antimicrobianos.</p>

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para adultos⁶³. En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, se encuentra incluido el medicamento colistina.

⁶⁰ U.S.Food and Drug Administration (FDA). Coly-Mycin® M Parenteral (Colistimethate for Injection, USP) [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

⁶¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Colistimetato de sodio Accord 1 millón de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

⁶² Regulating Medicines and Medical Devices (MHRA). Kolject 1 MIU, Powder for solution for infusion [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/>

⁶³ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

**Group 3 - RESERVE GROUP ANTIBIOTICS**

This group includes antibiotics that should be treated as "last resort" options that should be accessible, but whose use should be tailored to highly specific patients and settings, when all alternatives have failed (e.g., serious, life-threatening infections due to multi-drug resistant bacteria). These medicines could be protected and prioritized as key targets of national and international stewardship programs involving monitoring and utilization reporting, to preserve their effectiveness.

Reserve group antibiotics	
Aztreonam	Fosfomicin (IV)
4th generation cephalosporins e.g. cefepime	Oxazolidinones e.g. linezolid
5th generation cephalosporins e.g. ceftaroline	Tigecycline
Polymyxins e.g. polymyxin B, colistin	Daptomicin

Complementary List – RESERVE GROUP

polymyxins e.g., colistin	Powder for injection: 1 million I.U. (as colistemetate sodium) in vial
------------------------------	---

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para niños⁶⁴. En la 6th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para niños, se encuentra incluido el medicamento colistina

Group 3 - RESERVE GROUP ANTIBIOTICS

This group includes antibiotics that should be treated as "last resort" options that should be accessible, but whose use should be tailored to highly specific patients and settings, when all alternatives have failed (e.g., serious, life-threatening infections due to multi-drug resistant bacteria). These medicines could be protected and prioritized as key targets of national and international stewardship programs involving monitoring and utilization reporting, to preserve their effectiveness.

Reserve group antibiotics	
Aztreonam	Fosfomicin (IV)
4th generation cephalosporins e.g. cefepime	Oxazolidinones e.g. linezolid
5th generation cephalosporins e.g. ceftaroline	Tigecycline
Polymyxins e.g. polymyxin B, colistin	Daptomicin

Complementary List – RESERVE GROUP

daptomicin	<i>Powder for injection: 350 mg; 500 mg in vial</i>
fosfomicin	<i>Powder for injection: 2 g; 4 g (as sodium) in vial</i>
oxazolidinones e.g., linezolid	<i>Injection for intravenous administration: 2 mg/ mL in 300 mL bag. Powder for oral liquid: 100 mg/5 mL. Tablet: 400 mg; 600 mg.</i>
polymyxins e.g., colistin	Powder for injection: 1 million I.U. (as colistemetate sodium) in vial
tigecycline	<i>Powder for injection: 50 mg in vial</i>

⁶⁴ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1



c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**⁶⁵ no se encuentra incluido el medicamento colistina.

XII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Colistina 100mg – 150mg inyectable, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que muestra eficacia y/o seguridad en infecciones debidas a *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente; así mismo el uso del medicamento esta sujeto a las siguientes condiciones de uso:

- Infección por *Pseudomonas aeruginosa* y/o *Acinetobacter baumannii* MDR, XDR o PDR demostrada microbiológicamente; más
- Uso intrahospitalario en la unidad de cuidados intensivos o unidad de terapia intensiva; más
- Autorización previa por el Comité de control de infecciones intrahospitalarias o el Comité farmacoterapéutico; más
- Uso por especialista como antibiótico de reserva en base a Guías de Práctica Clínica.

⁶⁵ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016