



[Diciembre 2019]

# Grupo de Trabajo de Infecciones Bacterianas

## Revisor

Elena Colino Gil

## Referencia del artículo

Narongsak Nakwan, Kulkanya Chokephaibulkit and Roberto Imberti. **The Use of Colistin for the Treatment of Multidrug-resistant Gram-negative Infections in Neonates and Infants: A Review of the Literature.** *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:1107–1112

## Objetivo y tipo de estudio

La incidencia/diseminación de las bacterias multirresistentes (MDR) está aumentando en todo el mundo y es responsable de un porcentaje significativo de todas las muertes por sepsis neonatal en prematuros. En las últimas 2 décadas las bacterias MDR Gram-negativas (GN) se han convertido en la mayor amenaza para la salud pública, debido a la creciente resistencia a los carbapenémicos y la escasez de opciones terapéuticas. En estas circunstancias, si bien existen nuevas combinaciones que en podrían usarse (ceftazdimina-avibactam, por ejemplo) colistina podría ser el último recurso.

El estudio plantea el siguiente **objetivo**:

La revisión de los estudios publicados disponibles sobre el uso de colistina para el tratamiento de infecciones por MDR-GN en recién nacidos y lactantes: atendiendo a la efectividad y seguridad, dosis y vía de administración, así como efectos secundarios evidenciados.

## Tipo de estudio:

Revisión sistemática de los estudios indexados en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Scopus hasta octubre de 2018. Se evaluaron todos los estudios publicados en inglés, francés e italiano. Se revisaron las referencias en cada manuscrito para incluir posibles artículos adicionales.

## Criterios de inclusión:

Los estudios clínicos en los que colistina se administró durante > 24 horas y en los que estaban disponibles datos sobre eficacia y/o seguridad.

La respuesta al tratamiento fue comunicada como erradicación microbiológica y como supervivencia. La cura microbiológica se definió como la conversión de cultivos positivos a negativos de muestras biológicas. También se incluyeron estudios de farmacocinética (PK) en neonatos y lactantes.

Para evaluar la seguridad de colistina se recolectaron todos los eventos adversos (EA) informados en los artículos y considerados por los autores como relacionados con la administración de colistina.

## Criterios de exclusión:

Algunos estudios en los que no fue posible discriminar entre neonatos y niños mayores de >12 meses.

De los 193 artículos relevantes, 17 estudios clínicos cumplieron los criterios de inclusión: 1 estudio prospectivo, 3 estudios retrospectivos de casos y controles, 8 estudios observacionales retrospectivos y 5 informes de casos. Se incluyeron un total de 312 recién nacidos y lactantes (rango 1-116 días de edad en el momento de la administración de colistina). También se evaluaron tres estudios de PK. La mayoría de los pacientes fueron prematuros (79.5%). La mayoría de los estudios se realizaron en países de ingresos medios.

## Resumen

Como se comenta más arriba, se identificaron 17 estudios clínicos, que incluyeron 312 pacientes, y 3 estudios de farmacocinética. La bacteriemia fue el foco más común de infección (57,6%), seguida de neumonía (34,3%) y meningitis / ventriculitis (6,1%). Los patógenos causales más comunes fueron *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

Los datos sobre sensibilidad antibiótica estaban disponibles en 277 de los 312 pacientes. Las bacterias fueron sensibles a colistina sólo en el 49,5% de los casos, resistentes a carbapenem o definidas como MDR en el 41.5% de los casos y sensibles a otros antibióticos en el 9% de los casos.

En el 91% de los casos, colistina se administró en asociación con otros antibióticos (carbapenems, cefalosporinas, aminoglucósidos, cefoperazona / sulbactam, piperacilina / tazobactam, fluoroquinolonas, vancomicina y otros), incluso cuando se documentó resistencia.

La vía de administración más común fue la intravenosa, con dosis de colistimetato de sodio (CMS) de 25.000 a 225.000 UI / kg / día, divididas en 2 o 3 dosis.

En general, la erradicación microbiológica se produjo en el 94,2% de los pacientes y la supervivencia fue del 76,6%.

Los efectos adversos (EA), evaluados en 310 neonatos, ocurrieron en el 26,5% de los pacientes. La nefrotoxicidad, que se considera el principal factor limitante en el uso de colistina, se produjo en el 5,8% de los casos, siendo siempre reversible. Los EA más comunes fueron episodios de apnea, observados en 12 recién nacidos (3,9%), 6 de ellos prematuros, convulsiones (1%), que podrían haber sido infravaloradas en neonatos y lactantes críticamente enfermos, y alteraciones

electrolíticas en el 15,8% de los pacientes. Ninguno de los recién nacidos interrumpió el tratamiento debido a EA.

El número limitado de estudios publicados disponibles indica que el uso de colistina para el tratamiento de infecciones por MDR-GN en recién nacidos y lactantes podría ser efectivo y seguro, pero la calidad de los estudios es moderada.

Se desconoce el régimen de dosis óptimo, pero la administración IV de CMS debe realizarse con dosis de > 150.000 UI /Kg/día bajo estrecha supervisión de la función renal.

Las infecciones del líquido cefalorraquídeo deben tratarse con colistina IVT en combinación con colistina IV. colistina nebulizada podría usarse como tratamiento complementario a la vía IV, pero no se debe usar como monoterapia.

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Aunque los estudios publicados no son numerosos, esta revisión es de gran ayuda para aportar información del uso de colistina ante el problema, cada vez más frecuente, de tratamiento de bacterias MDR-GN en prematuros. Sólo 3 estudios valoraron la farmacocinética de colistina, pero permiten sacar consecuencias de la dosis para erradicar el microorganismo en los distintos focos de infección.

También nos permite tener conocimientos de los EA de la terapia con colistina, que han supuesto, en ocasiones, el verdadero inconveniente para el tratamiento con este antibiótico, y que no debe disuadir del uso del mismo cuando sea apropiado, ya que se ha demostrado eficacia en estos estudios, así como que el beneficio supera al riesgo.