

COLISTIN: EL REGRESO DE UN VIEJO ANTIBIOTICO

Dres. M. T. Rosanova, G. Berberian, N. Sberna

La emergencia de gérmenes gram-negativos, multirresistentes es un grave problema sobre todo en pacientes internados en áreas críticas, como terapias intensivas y unidades de quemados; las limitadas opciones terapéuticas han hecho en estos casos replantear el uso del colistín en situaciones especiales.

Se ha observado que algunas bacterias como *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* pueden ser resistentes a todos los antibióticos con excepción de las polimixinas.

Las polimixinas descubiertas en 1947, son un grupo de sustancias antibióticas muy relacionadas entre sí, elaboradas por varias cepas de *Paenibacillus polymyxa*, un microorganismo aerobio esporulado que se encuentra en el suelo.

Solamente las polimixinas B y E (colistín) son utilizadas en la clínica. Nos referiremos en este artículo a la polimixina E o colistín metanosulfonato de sodio.

El colistín fue dejado de utilizar por vía parenteral en la década del 80, argumentándose sus efectos adversos renales y neurológicos y en virtud del advenimiento de antibióticos más seguros y eficaces.

Hay dos sales de colistín en el mercado: el colistín sulfato (para descontaminación abdominal por vía oral) y el colistín metanosulfonato de sodio (colistimetato sódico) para uso parenteral.

Mecanismo de acción

Es un antibiótico bactericida. Actúa como un detergente catiónico e interactúa con los fosfolípidos y liposacáridos dañando la membrana plasmática de la bacteria. El daño altera la integridad osmótica de la membrana celular y causa la pérdida de los componentes intracelulares.

Tiene también actividad antiendotóxica neutralizando las toxinas de los bacilos gram negativos.

Espectro de actividad

La polimixina E tiene una excelente actividad bactericida frente a bacilos gram negativos que incluye a ciertos bacilos gram negativos aeróbicos que suelen ser sensibles, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *E. coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Por otra parte *Proteus* spp, *Serratia* spp, *Burkholderia cepacia*, *Providencia* spp, *Edwardsiella tarda*, *Brucella* spp, cocos gram-positivos y negativos aerobios, bacilos gram positivos y los microorganismos anaerobios son resistentes a esta droga.

Farmacocinética-Farmacodinamia

Concentración terapéutica de la droga: 1 a 5 µg/ml.

Absorción: no se absorbe por el tracto gastrointestinal.

Distribución: la unión a proteínas es baja. No difunde rápidamente al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo: principalmente renal.

Excreción: renal (40% en 8 hs; 65% a 75% en 24 hs). No tiene excreción biliar.

Eliminación: su vida media plasmática es de 1,6 a 2,7 hs, salvo en insuficiencia renal severa en que puede durar 2 a 3 días.

Dosis

Vía endovenosa (E.V.): 2,5 a 5 mg/kg/día dividido en 2 ó 4 dosis. Dosis máxima para > 60 kg: 160 mg cada 8 hs.

Administrar lentamente en 30 a 60 minutos. En presencia de insuficiencia renal la velocidad de administración debería ser reducida.

Esta dosis debe ser adecuada en pacientes con insuficiencia renal.

Ajuste de dosis en insuficiencia renal (Bennet et al, 1977) Tabla 1.

No existe evidencia de que deba ajustarse en caso de insuficiencia hepática.

Vía intratecal: 20 mg /día en 1 a 3 ml de cloruro de sodio al 0,9% a través del tubo de ventriculostomía que debe cerrarse por 2 horas.

Vía intramuscular (I.M.): es la misma que E.V., sin embargo el dolor causado en el sitio de aplicación hace que esta vía no sea muy utilizada

Inhalatoria: < 1 año: 17 mg c/ 12 hs; 1 a 10 años: 34 mg c/12 hs; > 10 años y adultos: 50 mg c/12 hs. Reconstituir el vial con 2 ml de agua destilada (no agitar el frasco), tomar el volumen correspondiente a la dosis y llevar a 4 ml con solución fisiológica. Tiempo de nebulización: 5 – 10 minutos. Altas concentraciones pueden producir ardor en la faringe.

Puede ser utilizado en nebulizador ultrasónico y aún en pacientes ventilados.

Equivalencia: 1 mg equivale a 30.000 U.I.

Precauciones

- Insuficiencia renal.
- Miastenia gravis.
- Depresión neuromuscular por cirugías u otras causas.

Interacciones

- **Amicacina:** depresión respiratoria por efectos aditivos del bloqueo neuromuscular.
- **Anfotericina:** aumenta el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

- **Ciclosporina:** aumenta el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad.
- **Cisplatino:** aumenta el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad.
- **Pancuronio:** prolongación del bloqueo neuromuscular.
- **Vecuronio:** prolongación del bloqueo neuromuscular.

Resistencia al colistín

El colistín lamentablemente no escapa al desarrollo de resistencia por ciertos gérmenes gram negativos.

El desarrollo de resistencia a colistín en *Pseudomonas* spp multirresistente no ha sido observado en algunos trabajos a pesar del uso prolongado en forma de nebulización, combinado con ciprofloxacina por vía oral. Sin embargo una alta frecuencia de resistencia por mutación fue observada en el curso de tratamiento con colistín como monodroga.

Sería importante encontrar combinaciones de antibióticos que resulten sinérgicas con el colistín para el tratamiento de estos gérmenes multirresistentes.

Efectos adversos

Nefrotoxicidad y neurotoxicidad fueron las más comunes toxicidades reportadas, pero muchas de ellas estuvieron relacionadas con el desconocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia y el consiguiente uso de dosis inadecuadas.

Se puede producir un aumento de la urea y la creatinina, e incluso necrosis tubular. Como manifestación de toxicidad neurológica: se han observado convulsiones, vértigo, parestesias, debilidad muscular, confusión, ataxia, disturbios visuales y bloqueo neuromuscular con apneas.

Es claro que debe monitorearse la función renal y evaluar la posibilidad de neurotoxicidad en el curso del tratamiento con colistín.

Ambos efectos adversos son reversibles con la discontinuación de la droga.

Otros efectos menos comunes son *rash*, urticaria y broncoobstrucción en el caso de nebulización.

La nefro y neurotoxicidad fueron reportadas con mucha asiduidad en el pasado, pero en la ac-

TABLA 1: AJUSTE DE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL .

Nombre genérico	Dosis habitual	Método de ajuste	Ajuste según FG(ml/min)			Efecto de la diálisis
			>50	10 a 50	<10	
Colistin	1,25 a 2,5 mg/kg/dosis c/12 hs	Dosis	75%	50%	25%	Son poco dializables

FG=

tualidad parecen ser menos frecuentes. Esto puede deberse al mejor soporte de los pacientes críticos, a la adecuación de las dosis y a mejoras en la manufactura del producto.

Usos clínicos e indicaciones

Debe considerarse su uso en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gram-negativos multirresistentes a otros agentes antibióticos de acuerdo a las pruebas de sensibilidad in vitro.

Puede darse por vía EV, IM, intraventricular o aerosolizado. Esta última forma de administración fue muy utilizada en pacientes fibroquísticos. La vía intramuscular es excepcional dado el gran dolor en el sitio de inyección.

La mayoría de los trabajos se refieren al uso de colistín en el tratamiento de bacteriemias, neumonías e infecciones urinarias por gram-negativos.

Si bien hay trabajos sobre el tratamiento de meningitis por *Acinetobacter* spp multirresistente con colistín, no hay una recomendación muy segura al respecto. En algunos trabajos se ha utilizado por vía intraventricular e intratecal combinado con tratamiento parenteral con buenos resultados, cuando los cultivos persistían positivos a pesar del tratamiento IV.

Tratamientos combinados con colistín

Hay limitados estudios sobre la combinación antibiótica.

La sinergia con rifampicina ha sido demostrada in vitro con *Acinetobacter baumannii* y en algunos trabajos in vivo pero sin grupo control.

Otros autores estudiaron sinergia con meropenem, imipenem, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, piperacilina-tazobactam, ampicacina, gentamicina, etc.

No se observó mayor toxicidad pero las limi-

taciones del diseño de estos estudios no permiten sacar conclusiones válidas.

CONCLUSIONES

Colistín es una droga útil en el manejo de infecciones por gérmenes multirresistentes.

Se requieren más estudios de farmacocinética, farmacodinamia y toxicidad de esta droga, sobre todo en el grupo de pacientes críticos donde es más utilizada.

El advenimiento de resistencia a colistín plantea también la necesidad de evaluar la sinergia de este antibiótico con otros.

Hay que estar atento al desarrollo de efectos adversos con el adecuado monitoreo de la función renal y neurológica.

Este antibiótico debe reservarse para casos en que otras drogas no resulten efectivas.

LECTURA RECOMENDADA

- Roger J; Turnidge N; Milne, R et al: "Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative infections" *Lancet* 2006; 6: 586-601.
- Falagas M; Kasiakou S: Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Review of anti-infective agents *CID* 2005;40: 1333-1341.
- Falagas M; Kasiakou S ; Tsiodras S et al: The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: A review of the recent literature. *Clinical Medicine and Research* 2006; 4: 138-146.
- Hoepfich PD Polimyxin B and colistin a critical comparison. *N Engl J Med* 1964; 270:1030-1035.
- Obitsh M, Fish, D, Maclaren R et al Nosocomial infections due to multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemiology and treatment options *Pharmacotherapy* 2005; 25:1353-1364.
- Micromedex Healthcare Series: Colistin 1-33.
- Hogg GM, Barr JG, Webb CH: In vitro activity of the combination of colistin and rifampin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 494-495.
- Linden PK, Kusne S, Cooley K et al: Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 37:154-160.
- Berlana D, Llop JM, Fort E et al Use of colistin in the treatment of multiple-drug resistant gram negative infections *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:39-47.