

Dosis de colistina en multirresistencia: reporte de caso

Julio César García-Casallas¹, Sara Consuelo Arias-Villate²

RESUMEN

Ante la alta resistencia a los antibióticos por infecciones bacterianas multirresistentes a nivel intrahospitalario, se debe pensar en alternativas terapéuticas que requieren el uso de antibióticos potentes y dosis mayores. Presentamos el caso de un paciente de 56 años con múltiples intervenciones quirúrgicas quien había recibido manejo antibiótico previo. Al presentar deterioro clínico se aísla en hemocultivos *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, se inicia manejo con colistina intravenosa y doripenem, con el posterior desarrollo de una falla renal que se revierte al disminuir la dosis de colistina. Finalmente el paciente culmina el tratamiento con un ajuste de antibiótico de 10 días, con la respuesta clínica favorable.

PALABRAS CLAVE

Colistina; Formas de Dosificación; Pseudomonas Aeruginosa; Resistencia a Múltiples Medicamentos

SUMMARY

Colistin dose in multiresistance: case report

Given the high resistance to antibiotics due to multiresistant bacterial infections at the hospital level, therapeutic alternatives that require the use of more potent antibiotics and higher doses should be considered. We presented the case of a 56-year-old patient with multiple surgeries and several previous antibiotic treatments. After clinical deterioration, a blood culture yield *Pseudomonas aeruginosa* resistant to carbapenems, treated with intravenous colistin

¹ Químico Farmacéutico, Médico Internista, Farmacólogo Clínico. Departamento de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina Universidad de La Sabana, Clínica Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.

² Médica General, Interna junior de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Clínica Universidad de la Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.
Correspondencia: Julio César García-Casallas; julio.garcia@unisabana.edu.co

Recibido: septiembre 30 de 2017

Aceptado: marzo 1 de 2018

Cómo citar: García-Casallas JC, Arias-Villate SC. Dosis de colistina en multirresistencia: reporte de caso. Iatreia. 2018 Oct-Dic;31(4): 412-418. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n4a09.

and doripenem. The patient then developed acute renal failure, which reverts when the colistin dose decreases. Finally, the patient finishes the treatment with 10-day antibiotic adjustment and favorable clinical response

KEY WORDS

Colistin; Dosage Forms; Multi-Drug Resistance; Pseudomonas Aeruginosa

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por bacterias multirresistentes han aumentado en prevalencia e incidencia a nivel hospitalario, creando un problema frecuente para realizar su abordaje y tratamiento que implican mayores costos al sistema de salud, por el aumento significativo en la morbilidad en los pacientes, además del requerimiento de uso de agentes antimicrobianos más potentes y con dosis mayores.

Dentro de este grupo de infecciones cabe resaltar el aumento de multirresistencia en bacilos gram negativos como enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, con las dificultades en el manejo de estos microorganismos. Una alternativa de tratamiento para estas bacterias es el uso de colistina intravenosa, el cual es un fármaco de alto costo con toxicidad renal asociada, pero al que se le atribuyen éxitos terapéuticos. A continuación, se describe el caso de un paciente con aislamiento de germen multirresistente y la opción terapéutica instaurada de acuerdo a guías de práctica clínica (1, 2).

REPORTE DE CASO

Paciente de 56 años con antecedente de hiperplasia prostática benigna y enfermedad diverticular, quien ingresa a un hospital universitario por cuadro clínico de hemorragia de las vías digestivas bajas por una enfermedad diverticular complicada que requirió la intervención quirúrgica de colectomía subtotal e ileoproctoanastomosis término-terminal, con una posterior laparotomía exploratoria con drenaje de hematoma retroperitoneal que requirió múltiples lavados (10

lavados peritoneales en total) junto con la remodelación de anastomosis ileocólica, con cierre definitivo de pared abdominal seis días después. Se encontró una peritonitis residual con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) manejada con tigeciclina y doripenem por 14 días.

El paciente continuó hospitalizado hasta que presentó deterioro de su estado general, fiebre y taquicardia, con catéter venoso central eritematoso y respuesta inflamatoria sistémica; se solicitaron policultivos donde se obtuvieron tres hemocultivos positivos y un cultivo de punta de catéter con evidencia de *Pseudomonas aeruginosa* (productor de la enzima KPC). Se establece el manejo con colistina, en dosis de 10.000.000 UI dividida en dos diarias, y meropenem 2 gr vía intravenosa cada 8 horas (día 1), con vigilancia de pruebas de función renal.

Valorado por el comité de infecciones, quienes revisan el antibiograma de hemocultivos y los cultivos de punta de catéter de *P. aeruginosa* (Tabla 1) con evidencia de MIC > 16 para meropenem, se realiza un cambio de carbapenémico a doripenem con dosis de 1 gr cada 8 horas, solicitan niveles de colistimetato a la novena dosis, administración concomitante de ácido ascórbico (3 gr intravenoso cada 12 horas) y el retiro de dispositivos médicos invasivos. El paciente presenta una evolución clínica favorable, una mejoría de la respuesta inflamatoria sistémica y afebril, pero con elevación de pruebas de función renal (Figura 1 y 2); por ello, al cuarto día se realizan modificaciones del esquema terapéutico con colistina a dosis de 2.400.000 UI cada 8 horas y control de hemocultivos al quinto, cuyo resultado negativo permite complementar manejo antibiótico por 10 días con respuesta favorable y egreso hospitalario.

DISCUSIÓN

Las infecciones por bacterias gram negativos involucradas en multirresistencia se presentan clínicamente en bacteremias, neumonías asociadas a la ventilación, infecciones del sitio operatorio, infecciones del SNC o drenajes ventriculares. En lo intrahospitalario, hay un aumento de los microorganismos nosocomiales multirresistentes, lo que limita el abordaje terapéutico ante la escasa disponibilidad de nuevas

alternativas, como lo es el caso de la colistina, disminuyendo su uso por presentar reacciones adversas al medicamento como nefrotoxicidad y neurotoxicidad,

pero ante el aumento de la resistencia de las bacterias gram negativas se contempla su uso nuevamente a escala mundial (1, 2).

Tabla 1. Cultivo punta de catéter

Resultado Antibiograma	Pseudomona aeruginosa- abundante crecimiento	
Amikacina	>=64	Resistente
Cefepime	>=64	Resistente
Ceftazidime	>=64	Resistente
Ciprofloxacina	>=4	Resistente
Colistina	1	Sensible
Doripenem	>=8	
Imipenem	>=16	Resistente
Meropenem	>=16	Resistente

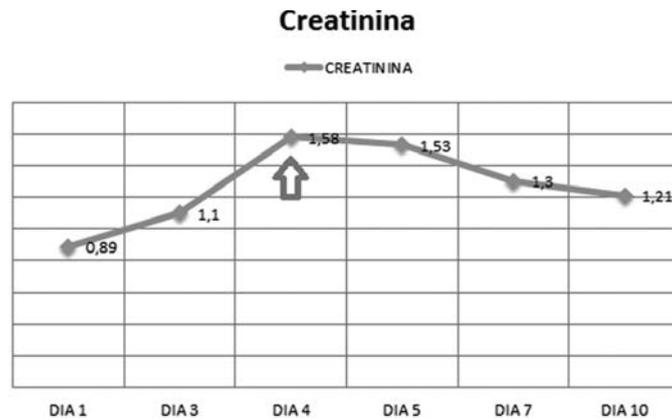


Figura 1. Valores de creatinina. La flecha indica el momento del ajuste de la dosis del antibiótico

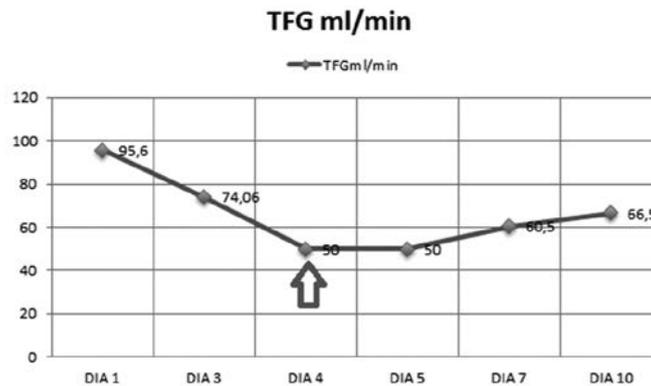


Figura 2. Valores de tasa de filtración glomerular (TFG ml/min 1,73 m²). La flecha indica el momento del ajuste de la dosis del antibiótico

La colistina es un antibiótico bactericida de la familia de las polimixinas, un polipéptido cíclico que como compuesto catiónico actúa como detergente de la membrana bacteriana y produce daño, causando liberación de sustancias intracelulares y muerte celular. Se ha descrito que su objetivo principal son los lipopolisacáridos (LPS) de la membrana externa de las bacterias gram negativas, produciendo una interacción electrostática debido a sus grupos amina, cargados positivamente contra las cargas negativas de fosfato y los grupos de carboxilo del lípido A de los LPS, lo que altera la permeabilidad de la membrana (3, 4).

Existen dos formulaciones comerciales: colistina sulfato y colistimetato sódico, este último es un profármaco que se hidroliza a colistina y es de uso intravenoso, siendo menos potente y menos tóxico que el colistina sulfato (1, 3, 5). En cuanto a su farmacocinética, incluye presentaciones de uso por vía intravenosa, nebulizaciones, intratecal o tópica. Tiene una distribución amplia, excepto a nivel sinovial, pleural y pericárdico, con un volumen que varía de acuerdo a individuos sanos (1,24 L/kg) y críticamente enfermos (0,72 L/Kg). Presenta moderada unión a proteínas en un 50 %, con metabolismo de hidrólisis de colistimetato a la forma activa de colistina en < 30 %, con un tiempo de vida media de eliminación de 2-3 horas a través de filtración glomerular (3, 6).

Su amplio espectro de acción conlleva a ejercer actividad con bacterias gram negativas como *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*,

sin embargo, se recomienda tener en cuenta los niveles de la concentración mínima inhibitoria (MIC) para el inicio del tratamiento con colistina, siendo estas definidas como < 2 mg/dl para *A. baumannii* y enterobacterias y, < 2 mg/dl o < 4 mg/L para *P.aeruginosa* (7).

Existe un problema en cuanto a su dosificación, debido a la variedad de unidades de administración de acuerdo a determinadas zonas geográficas como en Europa, Reino Unido e India donde el colistimetato se expresa en unidades internacionales (UI), mientras que en América, Asia y Australia se habla de la cantidad en miligramos de colistina. Siendo así, la equivalencia de 1 MUI corresponde a 30 mg de colistina, y estos aproximadamente a 80 mg de colistimetato, de tal forma que una determinada dosis de colistina corresponderá a 2,7 veces el número de miligramos de colistimetato (5, 7, 8).

En el caso presentado, el paciente se inició con la dosis recomendada por la FDA (*Federation and Drugs Administration*), adicionalmente según las recomendaciones se le administró dosis de carga ante la conversión lenta de colistimetato a colistina, lo que permitió alcanzar el estado estacionario para que el fármaco se encuentre en ventana terapéutica de forma más temprana (5, 7). Se debe tener en cuenta que en el ámbito mundial, los esquemas varían dependiendo de la región geográfica, las unidades empleadas y la tasa de filtración glomerular del paciente (Tabla 2) (9-12).

Tabla 2. Dosificaciones de colistina, adaptada de las guías de EMA y FDA (11)

TFG (ml/min)	European Medicines Agency (EMA)	US Food and Drug Administration-Approved (FDA)
> 80	9 MUI (300 mg)	2,5-5 mg x kg
50-80	9 MUI (300 mg)	2,5-3,8 mg x kg
30-50	5,5-7,5 MIU (183-250 mg)	2,5 mg x kg
10-30	4,5-5,5. MIU (150-183 mg)	1 mg x kg
< 10	3,5 MIU (117 mg)	No usar
Diálisis	2-3 mg/kg luego de la hemodiálisis y, 2 mg/kg luego de diálisis peritoneal (12)	

Ya que el caso trataba de una bacteria multirresistente, se describe en la literatura iniciar dosis altas de colistina (dosis de carga de 9 MUI y continuar 9 MUI/día) al relacionarse con desenlaces favorables como mejoría clínica y curación microbiológica, basados

en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, aunque, se pueden asociar a mayor riesgo de convulsiones y de nefrotoxicidad, como fue el caso del paciente descrito. Para prevenir estos efectos adversos se deben medir los niveles plasmáticos de colistina,

especialmente en aquellos con falla renal que permitan ajustar la dosis (12, 13-15).

No obstante, no se han descrito niveles plasmáticos óptimos que estén en relación con un desenlace clínico favorable en pacientes con bacterias multirresistentes, debido a que las dosis mayores tienen un alto riesgo de presentar nefrotoxicidad, mayor mortalidad y falla terapéutica en mayor proporción, lo que podría considerarse un nuevo campo de investigación en cuanto a este medicamento (16, 17).

Dentro de los efectos adversos, de acuerdo a como los presentó el paciente del caso clínico, está la nefrotoxicidad, producto de una necrosis tubular aguda por su forma de eliminación y el aumento en la permeabilidad de la membrana de las células tubulares renales, que aumenta con factores de riesgo como la edad (mayores de 65 años) y alto puntaje de APACHE II, uso prolongado, altas dosis de colistina y uso concomitante con otros medicamentos neurotóxicos; varios factores identificados en el paciente actual. La recomendación es emplear una terapia paralela con otros antibióticos cuando se aísla microorganismos con MIC > 1 mg/L, adicionalmente al tener crecimiento abundante o infección en regiones profundas. Se puede realizar medición de niveles terapéuticos como gestión de riesgo y prevención de la nefrotoxicidad documentada con concentraciones plasmáticas de colistina > 2,5-3 mg/L (7, 18-20). De ahí que, esta nefrotoxicidad sea reversible, con mejora al discontinuar el tratamiento o disminuir la dosis instaurada (21, 22).

Adicionalmente, como gestión de riesgo para evitar la nefrotoxicidad se ha estudiado la coadministración de ácido ascórbico como efecto protector al romper radicales libres producidos en el daño renal que se desencadena, con dosis de 2-4 gr/día, administrados 20 minutos antes de la dosis de colistina, se ha relacionado con un descenso de hasta 4 veces de producir una falla renal aguda (23-26).

Otro efecto adverso es la neurotoxicidad, que se manifiesta con debilidad, vértigo, confusión, ataxia, parestesia facial o periférica y bloqueo neuromuscular que puede llevar a falla respiratoria. (27)

Con el caso presentado, previamente, se realiza una terapia en combinación con otros antibióticos para aprovechar el efecto sinérgico que pueden

llegar a tener al adicionar rifampicina, sulbactam, tigeciclina, imipenem y meropenem. Con el efecto benéfico de presentar menos efectos adversos en el tratamiento de *P. aeruginosa* multirresistente (22, 28, 29).

CONCLUSIONES

La colistina representa un antibiótico con espectro de acción para bacterias gram negativas y función bactericida apropiada para manejar infecciones multirresistentes, el presente caso pretende demostrar su eficacia como bactericida, la seguridad del medicamento y establecer un modelo basado en la dosificación adecuada del mismo, con la importancia de medición de niveles terapéuticos, para lograr desenlaces favorables en el tratamiento de estas infecciones que impactan en la morbimortalidad de los pacientes y demandan altos costos al sistema de salud.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos ellos, incluidos en el estudio, han recibido información suficiente para dar su consentimiento informado por escrito con el fin de participar en dicho estudio.

AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias, amigos, así como a nuestro equipo de trabajo y a nuestros pacientes, sin ellos nada de esto sería posible.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fica A, Céspedes I, Gompertz M, Jalón M, Sakurada A, Sáez E. Colistín en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos pan-resistentes. Rev Chil Infect. 2007;24(5):360-7.

2. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jan;25(1):11-25.
3. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jan;18(1):30-9. DOI 10.1111/j.1469-0691.2011.03667.x.
4. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015 Feb;15(2):225-34. DOI 10.1016/S1473-3099(14)70850-3.
5. Ortwine JK, Kaye KS, Li J, Pogue JM. Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances. *Pharmacotherapy*. 2015 Jan;35(1):11-6. DOI 10.1002/phar.1484.
6. Couet W, Grégoire N, Gobin P, Saulnier PJ, Frasca D, Marchand S, et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun;89(6):875-9. DOI 10.1038/clpt.2011.48.
7. Landersdorfer CB, Nation RL. Colistin: how should it be dosed for the critically ill? *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):126-35. DOI 10.1055/s-0034-1398390.
8. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(1):139-41. DOI 10.1093/cid/cit680.
9. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Aug;10(8):917-34. DOI 10.1586/eri.12.78.
10. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res*. 2006 Jun;4(2):138-46.
11. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giannellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, et al. Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform? *Clin Infect Dis*. 2016 Mar;62(5):552-558. DOI 10.1093/cid/civ964.
12. Karaiskos I, Friberg LE, Galani L, Ioannidis K, Katsou-da E, Athanassa Z, et al. Challenge for higher colistin dosage in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Sep;48(3):337-41. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.008.
13. Gibson GA, Bauer SR, Neuner EA, Bass SN, Lam SW. Influence of Colistin Dose on Global Cure in Patients with Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Nov 2;60(1):431-6. DOI 10.1128/AAC.01414-15.
14. Benattar YD, Omar M, Zusman O, Yahav D, Zak-Doron Y, Altunin S, et al. The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec;63(12):1605-12.
15. Omrani AS, Alfahad WA, Shoukri MM, Baadani AM, Aldalbahi S, Almitwazi AA, et al. High dose intravenous colistin methanesulfonate therapy is associated with high rates of nephrotoxicity; a prospective cohort study from Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015 Jan;14:3. DOI 10.1186/s12941-015-0062-8.
16. Sorlí L, Luque S, Segura C, Campillo N, Montero M, Esteve E, et al. 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;17(1):11. DOI 10.1186/s12879-016-2117-7.
17. Vicari G, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013 Feb;56(3):398-404. DOI 10.1093/cid/cis909.
18. Tigen ET, Koltka EN, Dogru A, Gura M, Vahabaoglu H. The risk factors of colistin methanesulfonate associated nephrotoxicity. *Indian J Crit Care Med*. 2016 Jun;20(6):353-6. DOI 10.4103/0972-5229.183905.
19. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013 Aug;13:380. DOI 10.1186/1471-2334-13-380.
20. Yamada T, Ishiguro N, Oku K, Higuchi I, Nakagawa I, Noguchi A, et al. Successful Colistin Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection Using a Rapid Method for Determination of Colistin in Plasma: Usefulness of Therapeutic Drug

- Monitoring. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(9):1430-3. DOI 10.1248/bpb.b15-00323.
21. Binh NG, Hayakawa K, Co DX, Tuan ND, Anh NH, Thuy NT, et al. The efficacy and nephrotoxicity associated with colistin use in an intensive care unit in Vietnam: Use of colistin in a population of lower body weight. *Int J Infect Dis.* 2015 Jun;35:18-23. DOI 10.1016/j.ijid.2015.03.020.
22. Durante-Mangoni E, Andini R, Signoriello S, Cavezza G, Murino P, Buono S, et al. Acute kidney injury during colistin therapy: a prospective study in patients with extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Dec;22(12):984-9. DOI 10.1016/j.cmi.2016.08.004.
23. Palavecino CM. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. *Rev Méd Clín Las Condes.* 2014 May;25(3):445-56. DOI 10.1016/S0716-8640(14)70061-6.
24. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Feb;67(2):452-9. DOI 10.1093/jac/dkr483.
25. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Subcommittee on Interpretation and Uses of DRIs, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids.* Washington, DC: National Academy Press (US); 2000.
26. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2015 Dec;61(12):1771-7. DOI 10.1093/cid/civ717.
27. Martis N, Leroy S, Blanc V. Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: a narrative review for the clinician. *J Infect.* 2014 Jul;69(1):1-12. DOI 10.1016/j.jinf.2014.03.001.
28. Bergen PJ, Forrest A, Bulitta JB, Tsuji BT, Sidjabat HE, Paterson DL, et al. Clinically relevant plasma concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamic activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Nov;55(11):5134-42. DOI 10.1128/AAC.05028-11.
29. Çetin ÇB, Özer Türk D, Şenol Ş, Dinç Horasan G, Tünger Ö. Colistin efficacy in the treatment of multidrug-resistant and extremely drug-resistant gram-negative bacterial infections. *Türk J Med Sci.* 2016 Nov;46(5):1379-1384. DOI 10.3906/sag-1506-125.

