

Colistina, aprendiendo a dosificar este viejo antibiótico

Ana María Montero Hernández¹, José María Gutiérrez Urbón²

^{1,2}Farmacéutica/o de Hospital

¹Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de Ferrol. A Coruña. España

²Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de A Coruña. España

e-mail: Ana.Maria.Montero.Hernandez@sergas.es

En este capítulo vamos a tratar sobre colistina, un viejo antibiótico que ha recobrado vigencia en la actualidad debido al aumento de resistencias microbianas, especialmente de bacilos gram-negativos, y a la sequía de nuevos agentes antimicrobianos con actividad frente a estos microorganismos. Diversos factores han contribuido a que exista confusión sobre cómo dosificar este antibiótico, mientras que nuevos datos farmacocinéticos y farmacodinámicos arrojan luz para optimizar su esquema posológico.

Polimixinas, colistina y colistimetato

Las polimixinas son una familia de antibióticos ciclopéptidos que se obtienen por un proceso de fermentación de varias especies del géne-

ro *Bacillus*. Dos polimixinas han sido utilizadas en la terapéutica: Polimixina B, que se emplea en formulaciones tópicas y polimixina E, más conocida como colistina, que se emplea en formulaciones para administración parenteral y nebulizada. Sin embargo, colistina no está disponible como tal sino como colistimetato de sodio, un profármaco que se hidroliza espontáneamente en medio acuoso a colistina, la molécula farmacológicamente activa. El colistimetato de sodio es una sal que procede de la sulfometilación de los grupos amino libres de colistina para mejorar su tolerancia.

Un poco de historia

Las polimixinas fueron obtenidas sobre el año 1950 y empleadas en la clínica durante dos

Colistina, aprendiendo a dosificar este viejo antibiótico

décadas. Posteriormente se dejaron de utilizar por vía sistémica por problemas de toxicidad renal y neuronal y por la amplia competencia de antibióticos mejor tolerados y más fáciles de manejar. Sin embargo desde hace 15-20 años han vuelto a la palestra terapéutica, en sus formulaciones para administración parenteral e inhalada, ante la carestía de comercialización de nuevos antibióticos y la emergencia de resistencias de microorganismos, especialmente bacilos gram-negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y más recientemente enterobacterias productoras de carbapenemasas, para los que colistina es prácticamente la única opción terapéutica.

Es probable que la toxicidad renal de los primeros estudios estuviese sobreestimada y se debiera las impurezas propias del proceso de fermentación. En los análisis más recientes la nefrotoxicidad es menor que la descrita en las primeras experiencias, pero muy variable (del 6 al 55%) seguramente debido a las diferencias en la definición de nefrotoxicidad, las dosificaciones empleadas y la falta de control de otros factores de riesgo de nefrotoxicidad. En todo caso la nefrotoxicidad es reversible a la suspensión del tratamiento.

Unidades de medida y equivalencia

Colistimetato de sodio para administración parenteral y nebulizada está comercializada en España en viales que contienen 1 y 2 millones de unidades internacionales (UI) de colistimetato de sodio. Una UI se define como la mínima concentración que inhibe el crecimiento de *Escherichia coli* 95 I.S.M. (Institut Société Microbiologie) en 1 ml de caldo a pH 7,2. Un millón de UI de colistina equivalen a 30 mg de colistina base y 80 mg de colistimetato de sodio.

Equivalencia de medidas de colistina		
1.000.000 UI	30 mg colistina base	80 mg colistimetato de sodio

Disparidad de dosis de las presentaciones europea y norteamericana

Las presentaciones comercializadas en Europa recogen en su ficha técnica que la dosificación por vía intravenosa debe de realizarse en función de las UI de colistimetato de sodio en los siguientes términos:

- Peso \leq 60 kg: 50.000 UI/kg (4 mg/kg) hasta un máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) en 24 horas. La dosis total diaria debe ser ad-

Colistina, aprendiendo a dosificar este viejo antibiótico

ministrada en tres dosis iguales a intervalos de 8 horas.

- Peso > 60 kg (mayores de 65 años incluidos): 1-2 millones de UI cada 8 horas. La dosis máxima diaria es de 6 millones de UI (480 mg) y debe administrarse repartida en tres dosis iguales a intervalos de 8 horas.

La presentación comercializada en EEUU para administración intravenosa se presenta en viales que contienen 150 mg de colistina base y cuya recomendación posológica es de 2,5-5 mg de colistina base/Kg/día en 2-4 dosis (trasladado a colistimetato de sodio: 6,7-13,3 mg/Kg/día) hasta un máximo de dosis total diaria de 300 mg de colistina base (800 mg de colistimetato de sodio).

Atendiendo a estas recomendaciones, un paciente con función renal normal que pese 70 Kg si vive en Europa recibirá 240-480 mg/día de colistimetato de sodio (3-6 millones de UI) en 3 dosis y si vive en EEUU 467-933 mg/día de colistimetato de sodio (aproximadamente de 6 a 12 millones de UI) en 2 a 4 dosis. El doble que el paciente europeo.

Variables farmacocinéticas (PK)

La monitorización de niveles plasmáticos de colistina presenta dos peculiaridades, deriva-

das de su administración como profármaco, que han limitado el progreso en esta área y la interpretación de los datos obtenidos:

1. La hidrólisis de colistimetato a colistina continúa produciéndose en la muestra extraída hasta su procesado, sobreestimando los niveles plasmáticos de colistina.
2. Hasta hace pocos años los métodos de determinación de niveles plasmáticos eran incapaces de discriminar colistimetato de colistina. Recientemente con la incorporación de la cromatografía líquida de alta resolución y la espectrometría de masas asociada a la cromatografía líquida esta posibilidad se pueden obtener resultados sensibles, exactos y precisos de cada metabolito.

Conclusiones de los estudios farmacocinéticos:

1. Una importante proporción de colistimetato se excreta vía renal previo a su conversión a colistina. La velocidad de excreción renal de colistimetato es superior a la velocidad de hidrólisis a colistina. Estudios farmacocinéticos en ratas concluyen que sólo el 15% de colistimetato se convierte a colistina. En humanos se estima que esta cifra puede aproximarse al 30%.

2. Los niveles plasmáticos de colistina, tienen gran variabilidad interindividual y los valores medios de fármaco libre en estado estacionario son inferiores al rango terapéutico, identificando éste como el punto de corte de sensibilidad, es decir 2 mg/L.
3. En pacientes críticos el tiempo medio de semivida biológica de colistimetato es de 2,3 horas y de colistina 14,4 horas. Por tanto el factor limitante para la disposición de colistina en el organismo es su eliminación, no su formación. El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de colistina es del 60%.
4. A pesar de su eliminación extra-renal, los niveles plasmáticos de colistina son más altos en pacientes con insuficiencia renal, probablemente debido a la disminución de la eliminación renal de colistimetato, permitiendo su hidrólisis a colistina.
5. La concentración máxima de colistina después de la administración de cada dosis se alcanza a las 7 horas de la administración del colistimetato. Esta demora resulta del equilibrio entre la velocidad de eliminación renal de colistimetato, velocidad de hidrólisis de colistimetato a colistina y velocidad de eliminación de colistina.
6. En el paciente crítico el tiempo necesario desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar la concentración estacionaria en estado de equilibrio son 60 horas si no se administra una dosis de carga.

Índice PK/PD predictor de eficacia

El parámetro farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) que mejor predice la actividad de colistina es la razón entre el área bajo la curva de la fracción no unida a proteínas plasmáticas en 24 horas y la concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC). Se ha propuesto como objetivo apropiado un cociente AUC/MIC entre 23 a 56. El esquema posológico tradicional que contempla la dosis de 2 millones de UI cada 8 horas, sin dosis inicial de carga puede ser inapropiado, especialmente en grupos de población con mecanismos de aclaramiento acelerados (pacientes con quemaduras graves, con fibrosis quística o sepsis grave), y las concentraciones plasmáticas de colistina pueden estar por debajo del punto de corte de MIC (2 mg/L) durante 48 horas al inicio del tratamiento.

Se ha planteado como objetivo PK/PD la obtención de niveles plasmáticos de 2,5 mg/L de colistina, que equivalen a 1 mg/L de colistina libre (no unida a proteínas plasmáticas). Este

Colistina, aprendiendo a dosificar este viejo antibiótico

objetivo es fruto del compromiso entre eficacia y toxicidad porque niveles mayores se han asociado con nefrotoxicidad. Este valor proporcionaría un AUC_{24h} de 24 mcg^{*}h/mL, que sería suficiente para causar efecto bactericida en aquellas cepas con una MIC inferior a 1 mg/L ($AUC/MIC \geq 24$). Esto plantea el debate de la necesidad de disminuir el punto de corte de cepas sensibles a colistina.

Consecuencias de los parámetros PK/PD en la dosificación de colistina

La primera consecuencia extraída del análisis de los parámetros PK/PD es la necesidad de administrar una primera dosis de carga, especialmente en pacientes críticos, para reducir el tiempo hasta conseguir una concentración plasmática estacionaria terapéutica. Se ha propuesto una dosis de carga de 9 millones de UI de colistimetato. Sin embargo la información clínica disponible sobre este punto es escasa y basada en series de casos y estudios de cohortes con pequeñas muestras de pacientes.

La falta de estudios clínicos controlados y randomizados que evalúen eficacia y seguridad en relación a la dosis óptima de mantenimiento, así como la disparidad y confusión de los datos hacen difícil definir un esquema poso-

lógico concreto. Atendiendo a parámetros PK/PD obtenidos de estudios in vitro y en modelos animales se concluye que son necesarias las dosis más altas que no comprometan la seguridad para cumplir el objetivo PK/PD. 24 horas después de la dosis inicial de carga se puede comenzar con una dosis diaria de mantenimiento de 9 millones de UI que se puede administrar en 2 dosis (4,5 millones de UI cada 12 horas) debido a la prolongada vida media de colistina.

Incluso estas altas dosis de colistina van a proporcionar niveles plasmáticos insuficientes, basándose en los modelos teóricos PK/PD, para ser activas frente cepas sensibles con MIC cercanas al punto de corte en pacientes con función renal moderada. Esto propone la necesidad de utilizar terapia combinada cuando se utiliza colistina. Los estudios clínicos disponibles actualmente, por sus limitaciones de diseño y metodológicas, son incapaces de demostrar si la terapia combinada de colistina con otro agente ofrece ventajas clínicas frente a la monoterapia. Hay varios ensayos clínicos en marcha que examinan esta cuestión.

La utilización de estas dosis altas de colistina, unido a la gran variabilidad interindividual también pone sobre la mesa el debate de la

Colistina, aprendiendo a dosificar este viejo antibiótico

oportunidad de la monitorización de niveles plasmáticos, porque una proporción de pacientes podrían tener niveles supraterapéuticos, y por tanto potencialmente tóxicos con las dosis convencionales de colistimetato, probablemente debidos a una lenta eliminación de colistina, mecanismo todavía no bien comprendido. Sin embargo la monitorización de colistina requiere de una técnica de una elevada complejidad y requieren de personal altamente cualificado y especializado.

En base a los resultados del estudio más robusto realizado sobre la farmacocinética de colistina realizado en 105 pacientes críticos, los autores proponen una ecuación, incorporando la función renal, para estimar la dosis diaria de mantenimiento de colistimetato requerida para alcanzar la concentración media de colistina en estado de equilibrio deseada:

$$\text{DDM colistimetato} = \text{Css colistina deseada} \times (0,05 \times \text{CrCL} + 1)$$

DDM colistimetato: Dosis diaria de mantenimiento de colistimetato en millones de UI.

Css colistina deseada: Concentración de colistina deseada en estado de equilibrio en mg/L.

CrCL: Aclaramiento de creatinina expresado en mL/min/1,73 m².

Esta función no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 70 mL/min/1,73 m², porque las dosis diarias resultantes pueden ser superiores a 10 millones de UI de colistimetato, y en ese rango de dosis la seguridad no ha sido probada.

Más información en:

Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3284-94.

Colistina, aprendiendo a dosificar este viejo antibiótico

Ortwine JK, Kaye KS, Li J, et al. Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances. *Pharmacotherapy*. 2015;35:11-6.

Luque S, Grau S, Berenguer N, et al. [Shedding light on the use of colistin: still gaps to be filled]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:287-96.

Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:18-29.

Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimos O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:30-9.