



El desafío en la dosificación de colistín: actualización de las recomendaciones disponibles

Ruth Rosales, Loreto Rojas, Francisco Zamora, Giannina Izquierdo, Claudia Benavides y Claudio González

The challenge in colistin dosing: Updating available recommendations

Polymyxins have been available since the 1960s, however, because of their adverse effects, their use has been reserved for the treatment of infections caused by multiresistant bacteria. The increase in the clinical experience acquired in recent years and the published medical literature have raised doubts about the information provided by the product, indicating the need to update dosage recommendations, pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic information (PK/PD). In addition, differences in concentration and dose between the different products of colistin may lead to errors of indication/administration and pose a risk to patients. In 2013, the European Medicines Agency (EMA) commissioned the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) to review available data and to make updated recommendations on the use of colistin. This procedure yielded a first report in 2014. This review highlights critical safety and efficacy aspects, reviews the recent pharmacokinetic and stability advances, the available pharmaceutical forms in Chile, providing the schemes currently recommended by health care agencies and experts in the field.

Key words: Colistin, pharmacokinetic, pharmacodynamics, efficacy, safety, Gram negative bacilli, multiresistant.

Palabras clave: Colistín, dosificación, farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, seguridad, bacilos gramnegativos, multi-resistencia.

Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau, Santiago (RR). Hospital Puerto Montt. Puerto Montt (LR).

Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau. Santiago (FZ). Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago (GI, CG). Fundación Arturo López Pérez, Santiago (CB).

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a la confección de este manuscrito.

Recibido: 18 de octubre de 2017
Aceptado: 6 de marzo de 2018

Correspondencia a:
Q.F Ruth Rosales Chacón
rurosalesch@gmail.com

La sepsis es una de las principales causas de letalidad en Unidades de Pacientes Críticos (UPC). La mortalidad por sepsis en Europa y E.U.A. es cercana a 30%¹. Además, la incidencia de la sepsis se ha triplicado en las últimas tres décadas, debido principalmente al envejecimiento de la población, aumento de las co-morbilidades y a una mayor sospecha diagnóstica². Por otra parte, la resistencia antimicrobiana en bacilos gramnegativos multi-resistentes (BGNMR) ha ido en aumento en todo el mundo, como también en nuestro país^{3,4}. La falta de disponibilidad de nuevos antimicrobianos contra estas bacterias, ha llevado a la reconsideración de colistín como una opción terapéutica valiosa⁵. En el concierto mundial, colistín se está utilizando cada vez más como terapia de rescate para tratar infecciones causadas por BGNMR^{1,2}. En Chile, se comenzó a utilizar en el año 2004, siendo actualmente el principal antimicrobiano disponible para tratar estos casos^{5,6}.

En los últimos años se han modificado los regímenes de dosificación, aumentando la dosis de mantención, incorporando una dosis de carga (DC) y combinando su uso con otros antimicrobianos con la finalidad de mejorar la sobrevida. Sin embargo, estos cambios se basan principalmente en estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos (pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD), y unos pocos estudios clínicos; por ello, la información que

permite establecer una forma universal de dosificación sigue siendo limitada⁷⁻⁹.

Por otra parte, los registros sanitarios en el mundo tienen importantes diferencias en la expresión de la potencia. En algunos países, como en E.U.A., se realiza en mg de colistín base (CBA) y en otros, principalmente europeos, en unidades internacionales (UI) de colistimetato de sodio (CMS). Esta variabilidad regulatoria ha conducido a errores en las recomendaciones de dosificación, lo que podría conducir potencialmente a eventos adversos o falta de eficacia¹⁰⁻¹³.

Por estas razones, esta revisión pretende poner a disposición la información actualizada de dosificación y forma de administración, destacando las diferencias existentes entre las agencias sanitarias, estudios farmacocinéticos y en aquellos aspectos en que es necesario utilizar las recomendaciones con cautela.

Proceso de producción de colistín

Colistín es parte de la familia de las polimixinas, antimicrobiano antiguo desarrollado en 1947, derivado de *Paenibacillus polymyxa* que posteriormente pasó a llamarse *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*.

La compleja producción de este fármaco está com-



puesta por dos procesos principales: fermentación y sulfometilación. En la primera etapa se obtiene la droga activa colistín base (CBA) compuesta por múltiples productos derivados de la fermentación bacteriana, con dos componentes principales que son polimixina E1 y polimixina E2. En la segunda fase se produce el profármaco inactivo, CMS, necesario para ser administrado por vía parenteral, que se obtiene a través de una modificación química en la que tiene lugar una sulfometilación de uno o varios de los cinco grupos amino que tiene en su estructura, dando lugar a que existan hasta 30 posibles derivados que están parcialmente sulfametilados. Debido a lo anterior, tras ambos procesos, se obtiene una mezcla de múltiples componentes que será responsable de las diferencias farmacocinéticas entre las marcas y dentro de ellas entre sus lotes^{10,12}.

La complejidad de estos procesos de producción fue destacada en el informe realizado por la Dirección Europea de Calidad de Medicamentos (EDQM), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que establece como un proceso crítico la sulfometilación, el que debe ser controlado como un atributo de calidad^{10,11}.

Estabilidad de colistimetato de sodio

La estabilidad del CMS es otro de los factores considerados como críticos en el informe realizado por la EMA, dado que su conversión a CBA depende de la temperatura, concentración y tiempo. La hidrólisis del CMS se incrementa en forma significativa cuando se reconstituye y diluye en solución salina 9‰ (o suero fisiológico-SF) bajo la concentración micelar crítica de 6,1 mg/ml de CMS a 25 °C (que corresponde aproximadamente a 80.000 UI/ml). De esta manera, la DC de 9 millones de UI (MUI) disuelta en 100 ml de SF puede ser administrada en infusión; sin embargo, las soluciones de concentraciones menores a 80.000 UI/ml no son estables, pudiendo ocurrir una rápida conversión a CBA, por lo que se recomienda diluir en 50 ml¹⁰⁻¹² las dosis menores a 9 MUI.

Considerando lo descrito anteriormente, el tiempo de almacenamiento del producto farmacológico reconstituido *in vitro* tiene implicaciones potenciales para la toxicidad, ya que CBA es un fármaco menos seguro y menos tolerado que el profármaco CMS. Por lo tanto, el medicamento reconstituido no debe almacenarse por períodos de tiempo prolongados antes de la administración, ya sea por bolo, infusión o inhalación. El retraso en la formación de CBA después la administración de CMS hace innecesaria la infusión rápida, por lo que se recomienda administrar colistín en infusión de 30-60 min¹⁰⁻¹².

Para uso en bolo, las soluciones no deben ser diluidas en más de 10 ml de agua ($\geq 80,000$ IU/mL) para inyección o SF¹⁰⁻¹².

Para soluciones que han sido diluidas del vial original con una concentración mayor o igual de 80.000 UI/ml la estabilidad de la solución reconstituida en el vial original es de 24 h a una temperatura entre 2 y 8 °C. Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico se recomienda administración inmediata para disminuir el riesgo de contaminación. Por otra parte, las soluciones administradas en infusión que han sido preparadas con una concentración menor a 80.000 UI/ml deben ser utilizadas de inmediato¹⁰⁻¹².

Recomendaciones de la expresión de la potencia

Las importantes diferencias en la expresión de la potencia en los registros sanitarios en el mundo han conducido a errores en la presentación de informes en la literatura médica y podría conducir potencialmente a graves errores de medicación, por lo que se ha incorporado una tabla de equivalencias a la información del producto^{12,14,15} (Tabla 1).

La definición de 1 UI es biológica, entendiéndose que 1 UI de colistín es definida como la cantidad de colistín que inhibe el crecimiento de *Escherichia coli* 95 bajo condiciones estandarizadas. Basados en la farmacopea Martindale, vigésima novena edición, se acepta que 1 mg de CBA tiene una potencia de 30.000 UI de CMS, mientras que 1 mg de CMS tiene una potencia de 12.500 UI. Por otra parte, una UI de potencia de CMS es equivalente a una UI de potencia de CBA. Esta equivalencia no se declara en la información del producto, ya que la potencia en mg no es equivalente entre CMS y CBA y en el caso de CMS, la actividad sólo está disponible en la hidrólisis total de CMS a CBA¹⁰.

En consideración a la notificación en E.U.A. de una reacción adversa grave con causa de muerte producto de la utilización de dosis más altas que las previstas y con el objeto de disminuir errores en la prescripción, en

Tabla 1. Tabla de conversión

UI	CMS (mg)	CBA (mg)
12.500	1	0,4
150.000	12	5
1.000.000	80	34
3.000.000	240	100
4.500.000	360	150
9.000.000	720	300

Potencia CMS = 12.500 UI/mg. Potencia CBA = 30.000 UI/mg. UI: unidades internacionales; CMS: colistimetato de sodio; CBA: colistín base activa; mg: miligramos^{12,14,27}.



la primera conferencia internacional sobre polimixinas realizada en Prato (Italia) el año 2013, expertos en el tema realizaron las siguientes recomendaciones respecto a la publicación de artículos sobre el uso clínico de colistín:

- *Incorporar en la Metodología una equivalencia entre las dos convenciones principales (por ejemplo, 1 millón de UI equivale a aproximadamente 30 mg CBA). En estudios farmacocinéticos se recomienda proporcionar una equivalencia con la cantidad de miligramos del CMS químico (p. Ej., 1 millón de UI equivalen a aproximadamente 30 mg de CBA y aproximadamente 80 mg CMS).*
- *En otras secciones (p. Ej., Introducción, Resultados, Discusión) de cualquier artículo clínico, informar las dosis en términos de miligramos de CMS.*
- *Se acuerda que la dosis de colistín sea expresada en términos de la convención principal utilizada en la región del mundo donde se realizó el estudio (es decir, número de UI o miligramos de CBA)^{16,17}.*
- *Por otra parte, el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) examinó las formas óptimas de expresar la concentración y la dosis de los productos que contienen polimixina y consideró que, dado el arraigado uso de las unidades internacionales (UI) en la práctica clínica de la UE, así como en la Farmacopea Europea y la Farmacopea Británica, la información sobre el producto en la UE para el CMS debe seguir expresándose en UI¹⁸.*

En Chile, por resolución N° 309 del 28/01/2015 se establece el cambio de rotulación a UI. A la fecha de esta revisión en las especialidades farmacéuticas Colomycin® y Colent®, el rótulo del producto se expresa en UI y en Colistina Richet® aún se encuentra expresado en mg de CBA. En el caso de Colomycin® además incorpora los mg de CMS. Estas diferentes presentaciones han provocado algunas confusiones por corresponder a diferentes formulaciones y diferentes rotulaciones que deben ser consideradas al momento de la prescripción y de la administración (Tablas 2 y 3). El Subdepartamento de Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos chilena da cuenta al año 2015 de 28 notificaciones de reacciones adversas relacionadas a este medicamento, notificadas en tres años, de las cuales, 23 involucran un deterioro en la función renal, 8 de ellas graves^{14,19}.

Recomendaciones relativas a la dosificación

Otro de los aspectos abordados por las agencias sanitarias tiene que ver con la dosificación. El conocimiento de este fármaco que data de los años 50' ha progresado desde el punto de vista farmacocinético con el desarrollo

de la cromatografía líquida que permitió cuantificar droga (CBA) y prodroga (CMS) a partir del año 2000²⁰.

Parte de las dificultades de su determinación tienen que ver con la inestabilidad del CMS, prodroga que se convierte a CBA en vivo e *in vitro*^{21,22} y que limitó la obtención de datos fiables farmacocinéticos por la obtención de concentraciones plasmáticas falsamente elevadas de colistín, producto de inadecuados métodos de conservación de las muestras.

A través de los años, se ha observado un incremento progresivo en la dosis diaria de CMS utilizada de 2 MUI a 9 MUI, con el fin de mejorar la sobrevivencia de los pacientes. Se ha descrito que con la utilización de mayores dosis se podría obtener una mayor tasa de erradicación microbiológica y mejoría clínica²³. Un estudio retrospectivo realizado en 76 pacientes con bacteriemia por BGNMR tratados con colistín, demostró que una mayor dosis de mantención se asociaba a una mayor probabilidad de erradicar el microorganismo (OR: 1,7; IC 95%: 1,1-2,7)²³.

Por otra parte, el obtener bajas concentraciones plasmáticas de colistín podría asociarse a la emergencia de cepas resistentes y hetero-resistentes a colistín¹⁵. Esto último ha sido observado en estudios realizados con el uso de colistín en intervalos más prolongados (cada 12-24 h)^{24,25}.

Un factor importante en la evolución de los pacientes con sepsis es la precocidad del inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado y el poder alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas lo más rápido posible.

Tabla 2. Presentaciones de colistín en Chile

CBA (mg)	CMS (mg)	MUI	Marca	Laboratorio
33,3	80	1	Colomycin®	Farmacias y Droguerías de Chile
100	254	3	Colistina®	Richet
32	77	1	Colent®	Mastercare
150	370	4,5	Dicupal®	Pharma Investi

CBA: colistín base activa; CMS: colistimetato de sodio; mg: miligramos; MUI: millones de unidades internacionales.

Tabla 3. Rótulo de contenido de colistín según productos con registro sanitario de Chile

Producto	CBA mg	MUI
Colomycin®	No indica	1
Colistina Richet®	100	No indica
Colent®	No indica	1
Dicupal®	150	4,5

CBA: colistín base activa mg: miligramos; MUI: millones de unidades internacionales.



El año 2009 Plachouras y cols.⁸, realizaron un estudio farmacocinético poblacional en 18 pacientes críticos con función renal normal a los que se les administró 3 MUI cada 8 h de CMS. Los autores observaron un retraso en lograr las concentraciones objetivo en el estado estacionario de dos a tres días y pusieron en manifiesto la necesidad de reevaluar las estrategias de dosificación en este grupo de pacientes. En ese artículo, los autores especulan que una DC de 9 MUI y de mantención de 4,5 MUI cada 12 h podrían lograr concentraciones terapéuticas más rápidas.

En 2012, el mismo grupo estudia una DC de 6 MUI y una dosis de mantención de 3 MUI cada 8 horas de CMS, realizando un análisis conjunto con los datos obtenidos el 2009²⁶, determinando concentraciones medias de de 1.34 mg/l a las 8 h después de una DC de 6 MUI. Basados en este estudio los autores recomiendan la utilización de DC de 6 a 9 MUI en pacientes críticos²⁶.

El estudio de Garonzik y cols.⁹, en farmacocinética de CMS y colistín en 105 pacientes críticos fue relevante en términos de establecer una relación entre la cinética de CMS y la depuración renal, la necesidad de ajuste de la dosis de acuerdo a función renal y el desarrollo de una fórmula de dosificación que considera peso ideal, talla, aclaramiento de creatinina (ClCr) y la concentración en estado estacionario (Css) de colistín objetivo. Este grupo recomienda el inicio de la dosis de mantención 24 h después de la administración de la DC⁹.

Las agencias sanitarias de Europa y E.U.A. el año 2014 actualizaron los esquemas de dosificación; sin embargo, aún difieren en sus recomendaciones (Tabla 4)^{10-12,27}. La EMA establece recomendaciones sólo de acuerdo a función renal y no considera peso. Además, la dosificación máxima en pacientes no críticos continúa siendo 9 MUI/día a diferencia de las pautas de dosificación recomendadas por los editores de la Guía Sanford que establecen un tope de dosificación de 10.8 MUI/día o 360 mg/día de CBA^{10-12,27-29} (Tabla 5). Las recomendaciones de la EMA y la Guía Sanford coinciden en sugerir que siempre se debe intentar asociar a la terapia antimicrobiana con colistín un segundo antimicrobiano activo^{10-12,30}.

Todas las recomendaciones de dosificación en pacientes sujetos a terapia de sustitución renal continua (CVVHD) están basadas en sólo nueve pacientes críticos en el estudio de Garonzik y deben ser evaluadas con precaución⁹. Colistín parece ser dializable mediante hemodiálisis convencional y en terapia de reemplazo renal continua (CVVHF, CVVHDF)⁹ (Tabla 5).

Una publicación reciente del equipo de Roger L. Nation evalúa, a través de un análisis poblacional, pautas de dosificación intravenosa en pacientes críticos utilizando datos de concentración plasmática de 214 pacientes²⁸.

Tabla 4. Recomendaciones de dosificación de EMA y FDA actualizadas el año 2014

CrCl (ml/min)	Aprobado registro EMA ¹²		Aprobado registro FDA ²⁷	
	CBA (mg)	CMS (UI)	CBA (mg/kg)	CMS (UI/kg)
≥ 80	300	9.000.000	2,5-5	75.000-150.000
50 a < 80	300	9.000.000	2,5-3,8	75.000-114.000
30 a < 50	183-250	5.500.000-7.500.000	2,5	75.000
10 a < 30	150-183	4.500.000-5.500.000	1,5 (c/36 h)	30.000
< 10	117	3.500.000	-	-

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; CrCl: aclaramiento de creatinina; CBA: Colistín base activa; CMS: Colistimetato de sodio; ml/min: mililitros/minuto; mg: miligramos; mg/kg; miligramos/kilogramo; UI: unidades internacionales; UI/kg: unidades internacionales/kilogramo; h: hora; -: sin información.

Tabla 5. Dosificación de colistín (CBA) para pacientes adultos

Aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min									
Peso ideal (kg)	Johns Hopkins ²⁹		FDA ²⁷		EMA ^{**10-12}	CID 2017 ^{**28}			
	5 mg/kg/día en 2 dosis. Expresado en mg/día	MUI/día	2,5-5 mg/kg/día. Expresado en mg/día	MUI/día		ClCr ≥ 90 ml/min	ClCr 80-90 ml/min	ClCr 340 mg/día	ClCr 10,2 MUI/día
40	200	6	100-200	3- 6,0	300 mg/día				
50	250	7,5	125-250	3,75- 7,5	9 MUI/día	360 mg/día	340 mg/día		
60	300	9	150-300	4,5- 9		10,8 MUI/día			
70	350	10,5	175-350	5,2-10					

Aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min									
Peso ideal (kg)	Johns Hopkins ²⁹		FDA ²⁷		EMA ^{**10-12}	CID 2017 ^{**28}			
	5 mg/kg/día en 2 dosis. Expresado en mg/día	MUI/día	2,5-3,8 mg/kg/día. Expresado en mg/día	MUI/día		ClCr 70-80 ml/min	ClCr 60-70 ml/min	ClCr 50-60 ml/min	
40	200	6	100-152	3-4,6	300 mg/día	300 mg/día	275 mg/día	245 mg/día	
50	250	7,5	125-190	3,8-5,7	9 MUI/día	9 MUI/día	8,25 MUI/día	7,4 MUI/día	
60	300	9	150-228	4,5-6,8					
70	350	10,5	175-266	5,2-7,9					



Aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min								
Peso ideal (kg)	Johns Hopkins ²⁹		FDA ²⁷		EMA ^{**10-12}	CID 2017 ^{**28}		
	2,5 a 3,8 mg/kg/día en 2 dosis. Expresado en mg/día	MUI/día	2,5 mg/kg/día	MUI/día		CiCr 50-40 ml/min	CiCr 30-40 ml/min	
40	100-152	3 a 4,5	100	3	183-250 mg/día 5,5 a 7,5 MUI/día	220 mg/día	195 mg/día	
50	125-190	3,7 a 5,7	125	3,7		6,6 MUI/día	5,8 MUI/día	
60	150-228	4,5 a 6,8	150	4,5				
70	175-266	5,2 a 7,9	175	5,2				
Aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min								
Peso ideal (kg)	Johns Hopkins ²⁹		FDA ²⁷		EMA ^{**10-12}	CID 2017 ^{**28}		
	2,5 a 3,8 mg/kg/día en 2 dosis. Expresado en mg/día	MUI/día	1,5 mg/kg/36 h	MUI/36 h		150-183 mg/día 4,5 a 5,5 MUI/día	175 mg/día 5,25 MUI/día	
40	100-152	3 a 4,5	60	1,8				
50	125-190	3,7 a 5,7	75	2,3				
60	150-228	4,5 a 6,8	90	2,7				
70	175-266	5,2 a 7,9	105	3,1				
Aclaramiento de creatinina entre 10 y 20 ml/min								
Peso ideal (kg)	Johns Hopkins ²⁹		FDA ²⁷		EMA ^{**10-12}	CID 2017 ^{**28}		
	2,5 mg/kg/día	MUI/día	1,5 mg/kg/36 h	MUI/36 h		150-183 mg/día 4,5 a 5,5 MUI/día	160 mg/día 4,8 MUI/día	
40	100	3	60	1,8				
50	125	3,75	75	2,25				
60	150	4,5	90	2,7				
70	175	5,25	105	3,1				
Aclaramiento de creatinina < 10 ml/min								
Peso ideal (kg)	Johns Hopkins ²⁹		FDA ²⁷	EMA ^{**10-12}	CID 2017 ^{**28}			
	2,5 mg/kg/día	MUI/día			117 mg/día 3,5 MUI/día	CiCr 5-10 ml/min		
40	100	3	NA		145 mg/día	130 mg/día		
50	125	3,75			4,4 MUI/día	3,9 MUI/día		
60	150	4,5						
70	175	5,25						
Pacientes en hemodiálisis intermitente								
Peso ideal (kg)	Johns Hopkins ²⁹		EMA ^{**10-12}		CID 2017 ^{**28}			
	1,5 mg/kg/día	MUI/día	2,25 MUI/24 h en días de no HD y 3 MUI/24 h en días de HD		130 mg/día (3,95 MUI), dividido en dos dosis. Suplementar 30-40% días de diálisis de 3-4 h (1,18 MUI-1,58 MUI)			
40	60	1,8						
50	75	2,25						
60	90	2,7						
70	105	3,15						
Pacientes con CVVHD								
Peso ideal (kg)	Johns Hopkins ²⁹		EMA ^{**10-12}		CID 2017 ^{**28}			
	2,5-5 mg/kg/día	MUI/día	Dosis de paciente con función renal normal (frecuencia de administración c/8 h)		Suplementar 10% por/h sobre 130 mg/d o (3,95 MUI). Máx 442 mg/24 h (13 MUI/día)			
40	100-200	3 a 6						
50	125-250	3,75 a 7,5						
60	150-300	4,5 a 9						
70	175-350	5,25 a 10,5						

*FDA no realiza recomendaciones para pacientes con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min²⁷. **EMA y CID 2017 no realizan recomendaciones de dosificación por kilogramo de peso^{10-12,28}. FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; CBA: colistin base activa; kg: kilogramos; mg/kg/día: miligramos/kilogramos/día; mg/día: miligramos/día; UI/día: unidades internacionales/día; MUI/día: millones de unidades/día; NA: no aplica; h: horas.



Se estableció una concentración plasmática objetivo en el estado estacionario de 2 mg/l y un máximo de dosis diaria de 360 mg de CBA u 11 MUI. El algoritmo de dosificación arrojó para $\text{ClCr} < 80 \text{ ml/min}$ C_{ss} mayores de 2 mg/l, que corresponde a un cumplimiento entre 80 y 90% del *target*. Para pacientes con $\text{ClCr} > 80 \text{ ml/min}$ se utilizó la máxima dosis diaria recomendada. Con ella, menos de 40% de los pacientes alcanzó $\text{C}_{\text{ss}} \geq 2 \text{ mg/l}$ y sólo 50% de ellos alcanzó $\text{C}_{\text{ss}} \geq 1,5 \text{ mg/l}$, sugiriéndose fuertemente el uso de terapia combinada, sobre todo en infecciones respiratorias o infecciones por BGNMR con concentraciones inhibitoria mínima (CIM) a colistín $> 1 \text{ mg/l}$ ²⁸

Se ha descrito que colistín tiene una actividad bactericida dependiente de la concentración, siendo el parámetro PK/PD mejor relacionado con la actividad bactericida la relación PK/PD área bajo la curva (AUC)/CIM^{31,32}. Los hallazgos de estos estudios indican la importancia de lograr una exposición adecuada en el tiempo a colistín. En el estudio farmacocinético poblacional desarrollado por Garonzik y cols., se ha propuesto que una C_{ss} de CBA promedio de 2,5 $\mu\text{g/ml}$ entrega un área bajo la curva en 24 h (AUC0-24) de 60 $\mu\text{g h/ml}$ ⁹. Algunas de las recomendaciones actuales de dosificación están basadas en la búsqueda de concentraciones plasmáticas en torno a 2 $\mu\text{g/ml}$, a pesar de la existencia de estudios *in vitro* que han documentado que con concentraciones plasmáticas de 2,5 $\mu\text{g/ml}$ de CBA sólo se produce un efecto bacteriostático sobre aislados con CIM entre 0,5-2,0 mg/L. Debido a que se ha visto que la toxicidad inducida por CBA aumenta significativamente con concentraciones mayores que 2,5 $\mu\text{g/ml}$, no ha sido posible la utilización de dosis más altas^{20,33,34}. Estas consideraciones apoyan el uso de la terapia combinada en todos los escenarios clínicos, y especialmente en el tratamiento de infecciones graves (bacteriemias) producidas por BGNMR.

Por otra parte, y en consideración a que se ha notificado el desarrollo de resistencia a colistín, especialmente cuando se utiliza como monoterapia, la EMA sugiere siempre que sea posible, considerar la administración intravenosa concomitante de CMS con otros agentes antibacterianos¹¹.

Uso de colistín por vía inhalatoria

Colistín se ha estudiado por vía inhalatoria, solo o combinado, en el tratamiento de infecciones en fibrosis quística o en neumonía nosocomial³⁵. En relación al uso por vía inhalatoria, el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la EMA llegó a la conclusión de que colistín puede administrarse por inhalación o mediante un nebulizador en pacientes con fibrosis quística, utilizando productos para inhalación en forma

de polvo seco. La posología recomendada en adultos es de 1 a 2 MUI administradas 2 o 3 veces al día¹⁰⁻¹².

En Chile no se encuentra disponible la formulación inhalatoria en forma de polvo seco¹⁹; sin embargo, en ocasiones se emplea la misma formulación endovenosa reconstituyendo el vial en 4 ml de SF para su administración a través del nebulizador. Esta práctica no está aprobada por la FDA, debido a que se ha relacionado con un caso de muerte en un paciente con fibrosis quística, posiblemente asociada con un producto de la hidrólisis espontánea a la forma bioactiva de colistín, polimixina E1. En estudios con animales, se ha demostrado que la polimixina E1 causa inflamación localizada de los epitelios de las vías respiratorias e infiltración eosinofílica. La reconstitución del CMS en una solución acuosa y su almacenamiento durante más de 24 h da como resultado un aumento en las concentraciones de CBA en solución, aumentando el potencial de toxicidad pulmonar¹⁵.

Se sugiere verificar el volumen de reconstitución con las instrucciones entregadas por el fabricante del nebulizador, el cual normalmente no es superior a 4 ml^{36,37}.

La asociación del uso de colistín por vía inhalatoria al tratamiento endovenoso ha sido investigada en 208 pacientes críticos con neumonía asociada a ventilación mecánica, en un estudio de casos/controles que evalúa la asociación por vía inhalatoria de 1 MUI cada 8 h más tratamiento endovenoso (100.000 UI/kg/día) versus el tratamiento endovenoso. Sus resultados sugieren que la terapia inhalatoria podría ser un complemento beneficioso al tratamiento con colistín endovenoso, con mejor cura clínica (69,2% con terapia inhalatoria vs 54,8%, sin terapia inhalatoria $p = 0,03$), menos días de ventilación mecánica, aunque sin diferencias en la mortalidad³⁸.

Hay solo un ensayo clínico randomizado, controlado, realizado en 100 pacientes críticos que estudia el beneficio de asociar a la terapia endovenosa una dosis de colistín por vía inhalatoria de 75 mg de CBA o 2,25 MUI dos veces al día, que no encuentra beneficio en la terapia inhalatoria adicional³⁹.

Desde un punto de vista práctico se sugiere que las soluciones deben tener una osmolalidad de 150-1.200 miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg) y un contenido de sodio de 77-154 miliequivalentes por litro (mEq/L), pH de 2, 6-10. Se recomienda el uso de nebulizadores que entreguen un tamaño promedio de partículas de 1-5 micrones (μm). Se requiere interrumpir temporalmente la humidificación mientras se administra la dosis y nebulizar sólo durante la inspiración (los ventiladores típicamente hacen esto automáticamente). Considere el uso de broncodilatadores previo a la administración. Se debe tener en consideración el uso de un nebulizador que no incremente la temperatura (tipo malla vibratoria) ya que el calentamiento de la solución reconstituida afecta la estabilidad del fármaco^{15,35}.



Uso intratecal

La administración intratecal o intraventricular de colistín en el tratamiento de la meningitis no se ha investigada sistemáticamente en los ensayos clínicos y sólo se apoya en reportes de casos. Tras la administración endovenosa, colistín posee una mala capacidad para penetrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR), incluso en presencia de meninges inflamadas⁴⁰.

Los datos que apoyan la dosificación son muy limitados. Imberti y cols.⁴¹, estudiaron la farmacocinética de CMS en nueve pacientes tratados con administración intraventricular, en dosis que variaron entre 32.500 y 65.000 UI/día. La terapia se asoció en cinco pacientes con antimicrobianos endovenosos. La tasa general de curación clínica y/o microbiológica fue de alrededor de 90%. Una dosis de 65.000 UI/día alcanzó concentraciones en LCR sobre la CIM y una relación área bajo la curva (ABC)/CIM superior a 50 (con una CIM de 2 mg/l). Sin embargo, los autores también recomiendan una dosis de 120.000 UI/día para compensar las pérdidas por drenaje del LCR⁴¹.

Karaiskos y cols., reportaron que la dosis más comúnmente utilizada es de 125.000 UI/día en adultos (20.000-500.000 UI/día)⁴².

Las guías actualizadas este año por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomiendan una dosis diaria de 10 mg de CBA (125.000 UI de CMS) y sugieren el ajuste de dosis considerando el tamaño ventricular, pérdidas por drenaje ventricular y el logro de concentraciones antimicrobianas de 10 a 20 veces la CIM del microorganismo causante en el LCR⁴³.

Un estudio retrospectivo observacional en 14 pacientes críticos recientemente publicado⁴⁴, reporta dosis entre 250.000 a 300.000 UI de CMS/día. La respuesta clínica y microbiológica fue de 92% con 14,3% (2 pacientes) de toxicidad atribuida a colistín que desarrollaron meningitis química con resolución de los síntomas al discontinuar el tratamiento⁴⁴. El efecto adverso más comúnmente observado fue la meningitis aséptica. El CHMP concluyó que 125.000 UI de CMS/día es la dosis más adecuada en adultos para la administración intraventricular y que la dosis de la vía intratecal no debe exceder esta dosis¹⁰⁻¹².

La administración se realiza diluyendo la dosis en 2 ml de SF estéril; previo a ello se debe drenar un volumen de LCR de aproximadamente 5 ml en el paciente adulto. Una vez finalizada la administración de colistín, administrar 2 ml de SF estéril para evitar que el fármaco quede en el catéter¹⁵.

Dosis de carga en pacientes críticos

El CHMP realiza recomendaciones en base a sólo tres estudios farmacocinéticos en que se determinan concen-

traciones plasmáticas y que tienen amplia variabilidad en las dosificaciones y en los tiempos de infusión: en el estudio de Garonzik, en 8 a 180 min⁹, en el de Plachouras en 15 min⁸ y Mohamed sobre 15 min²⁶. Por otra parte, estas dosis fueron diluidas mayoritariamente en 100 ml de SF, obteniendo concentraciones inferiores a las actualmente recomendadas por la EMA, lo que podría aumentar su hidrólisis y su conversión a CBA¹⁰⁻¹². Estos hallazgos ponen de manifiesto una duda razonable sobre la confiabilidad de los datos farmacocinéticos por la obtención de concentraciones plasmáticas falsamente elevadas de colistín, y que hacen necesario la determinación de concentraciones plasmáticas de colistín a través de muestras procesadas en forma controlada que avalen las concentraciones plasmáticas obtenidas.

El CHMP postula la utilización de una DC en pacientes críticos de 9 MUI para pacientes de más de 60 kg y 6 MUI para los pacientes por debajo de 60 kg¹⁰. Esta propuesta es simplificada en el documento final que sólo incorpora la DC de 9 MUI, independiente del peso¹². Dentro de las consideraciones se menciona que pudiera requerirse dosis de hasta 12 MUI en algunos pacientes, pero la experiencia clínica con tales dosis es limitado a sólo tres pacientes en el estudio de Garonzik^{10,11}. No se incluyeron recomendaciones sobre el intervalo de tiempo en que se inicia la primera dosis de mantenimiento después de la DC, a diferencia de las recomendaciones propuestas por el equipo de Roger Nation que sugieren el inicio de la dosis de mantención a las 12 h¹⁹. La DC en otras poblaciones de pacientes no se ha estudiado²⁸.

Recientemente fue publicado un estudio retrospectivo que compara el uso de una DC en 30 pacientes (según un nuevo protocolo de dosificación) vs 42 pacientes que recibieron colistín sin DC, tratados previamente a la implementación del protocolo⁴⁵. Además, el nuevo protocolo involucraba el uso de mayores dosis de mantención (7 mg/kg/día vs 5 mg/kg/día) de CBA. El estudio no logró demostrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a erradicación microbiológica, mejoría clínica, días de ventilación mecánica, estadía en UCI, mortalidad a los 14 días ni mortalidad hospitalaria. La mejoría clínica fue de 55 vs 67% ($p = 0,31$) y la mortalidad de 31 vs 23% ($p: 0,48$) en pacientes sin DC vs con DC, respectivamente.

El otro estudio que describe el uso de DC consiste en una descripción de 29 episodios de infección por BGNMR tratados con una DC de 9 MUI de colistín seguidos por 4,5 MUI cada 12 h y su respuesta clínica fue de 82,1%⁷. Un meta-análisis determinó una respuesta clínica de colistín sin DC de 72% [IC95%: 64-80]⁴⁶.

Por otra parte, una de las principales toxicidades asociadas al uso de colistín es la nefrotoxicidad, lo que motivó que se dejara de utilizar este antimicrobiano hace 40 años. Previamente la tasa de nefrotoxicidad era de 50% aproximadamente; sin embargo, hoy en día se ha reducido



a incluso tasas de 10%⁴⁷. Vicari y cols.²³, describen un mayor riesgo de nefrotoxicidad en pacientes con mayor dosis de colistín de mantención (3,8 vs 1,6 mg de CBA/kg/día; $p < 0,001$). Sin embargo, no se ha demostrado una mayor tasa de nefrotoxicidad con el uso de DC (50% vs 58%, $p = 0,59$)⁴⁵.

En pacientes críticos los factores de riesgo predictores de falla renal son la edad avanzada y la presencia de falla renal previa al tratamiento⁴⁸.

Pacientes obesos

El uso del peso ideal o real en el cálculo de la dosis en pacientes obesos aún es materia de discusión. Algunos autores recomiendan la utilización del peso ideal para minimizar el riesgo de toxicidad, otros investigadores no adhieren a esta estrategia por el riesgo de infradosificación³⁴. Gauthier y cols.⁴⁹, evaluaron en un estudio retrospectivo la incidencia de nefrotoxicidad asociada a colistín en pacientes críticos con sobrepeso y obesidad, encontrando que cerca de 50% de los pacientes obesos, especialmente aquellos con $IMC > 31,5 \text{ kg/m}^2$, desarrolló nefrotoxicidad. Otro estudio similar reporta tasas de nefrotoxicidad de 33% en pacientes obesos en que se dosificó según peso real⁵⁰. Dado lo anterior estos autores, al igual que los editores de la guía Johns Hopkins²⁹ recomiendan calcular la dosis en base al peso ideal para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad asociado a colistín.

Uso de colistín en pediatría y neonatología

La emergencia de BGNMR ha hecho cada día más frecuente el uso de colistín en la población pediátrica. La mayoría de los reportes de su uso en niños son posteriores al resurgimiento de este fármaco en el año 2000^{51,52}. Colistín administrado por vía endovenosa se ha utilizado en niños y neonatos, incluyendo recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer⁵³⁻⁵⁵.

Al igual que en adultos, colistín fue un antimicrobiano utilizado en niños entre los años sesenta y ochenta, pero debido a su toxicidad (nefrotoxicidad y neurotoxicidad) se abandonó su uso⁵⁶. En los años ochenta se comenzó a utilizar por vía nebulizada en niños con fibrosis quística con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*^{57,58} con buena respuesta y estudios más recientes en pacientes pediátricos críticamente enfermos sin fibrosis quística han demostrado una evolución favorable de entre 72 y 98%⁵⁹.

En el reporte del CHMP se da énfasis a que colistín podría ser usado en niños en las mismas indicaciones que los adultos, sin restricciones de edad¹¹. A pesar de tener aprobación regulatoria en niños, la dosis óptima pediátrica aún no está bien definida debido a la falta de estudios

PK/PD en este grupo de edad. Al igual que la población adulta se ha recomendado el uso de 75.000-150.000 UI CMS/kg/día (2,5-5 mg CBA/kg/día), fraccionado cada 8-12 h, en pacientes sin compromiso de la función renal^{60,61}, esquema avalado por el informe de la CHMP¹¹. Desde la perspectiva del tiempo para alcanzar estado estacionario, parece que el uso en niños podría ser una posibilidad interesante para optimizar tratamiento, pero requiere de más investigación. Por otro lado, extrapolando el comportamiento desde los adultos se debería realizar ajuste en disfunción renal, aunque la evidencia científica de cómo hacerlo es inexistente.

En un estudio multicéntrico realizado por Paksu y cols.⁶², se evaluaron 87 episodios de uso de colistín en pacientes críticos pediátricos, con una mediana de dosis en 5,4 mg/kg/día. Cuatro pacientes (4,6%) presentaron reacciones adversas serias, dos con nefrotoxicidad y el resto con neurotoxicidad.

Por otra parte, Karbuz y cols.⁶³, analizaron el uso de colistín en 29 pacientes pediátricos críticos infectados con *P. aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* multi-resistentes. En este estudio se utilizaron dos formulaciones de colistín, una dosis de 5 mg/kg/día (rango 2,3-5,6 mg/kg/d) y otra a 75.000 unidades internacionales/kg/día (rango 50.000-80.000 UI/kg/día). Colistín fue bien tolerado en esta pequeña muestra, sin evidencias de neuro o nefrotoxicidad atribuibles.

Recientemente, Çağan y cols.⁶⁴, comunicaron una serie de 65 recién nacidos (72% de prematuros) que requirieron uso de colistín endovenoso. Utilizaron dosis de 5 mg CBA/kg/día fraccionado en tres administraciones diarias, con una mediana de 15 días de uso. Los eventos adversos reportados fueron siete (10,7%), tres de ellos presentaron nefrotoxicidad, definida como aumento de la creatinemia basal en 0,5 mg/dl o aumento de dos veces el valor de creatinemia desde el inicio del tratamiento, tres pacientes presentaron neurotoxicidad (convulsiones) y un paciente, apnea.

En la población pediátrica y neonatal se ha descrito una menor tasa de nefrotoxicidad que en los adultos, de presentación más tardía, alrededor del 10º día, y reversible al discontinuar el tratamiento^{34,50,65-68}. En un estudio de 92 casos pediátricos de uso de colistín se observó nefrotoxicidad en 22% de los casos, no asociada a la dosis ni al intervalo recibido, pero sí a la edad, observando siete veces más nefrotoxicidad en niños sobre 13 años que en los menores^{69,70}.

En recién nacidos se han descrito alteraciones hidroelectrolíticas significativas que requieren tratamiento de soporte, pero que no han motivado la suspensión del colistín. Los principales efectos adversos observados en una serie de 12 recién nacidos prematuros, con una mediana de edad gestacional de $31,8 \pm 3,5$ semanas y un peso de nacimiento de 1.482 g (810-3.200), fueron hipop-



natremia e hipokalemia en dos casos (16,6%) pero el total de los pacientes requirieron suplementación de magnesio durante su uso⁷¹. Por otra parte, Alan y cols., comunicaron los mismos hallazgos y necesidad de suplementación de potasio en 52% de los casos⁷².

Al igual que en los adultos, se debe realizar en todos los pacientes una evaluación de la función renal y electrolitos plasmáticos al inicio del tratamiento, y luego durante la terapia. Es necesario un monitoreo más estricto en pacientes con otros factores de riesgo de nefrotoxicidad, entre ellos aquellos con una función renal basal alterada y pacientes con uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos^{70,73}. Adicionalmente, evaluar durante toda la terapia la aparición de parestesias y bloqueos neuromusculares (principalmente respiratorios)⁷⁴. En forma poco frecuente, pueden aparecer alteraciones neurológicas como convulsiones y compromiso de consciencia. En caso de aparición de ambos efectos adversos se recomienda reducir la dosis al valor mínimo posible o en situaciones moderadas a graves evaluar la suspensión de tratamiento.

Resumen de recomendaciones

Considerando el avance en el conocimiento farmacocinético, las agencias sanitarias incorporan recomendaciones para el cambio en los esquemas de dosificación; no obstante ello, es evidente que aún es insuficiente. La estabilidad de las soluciones es considerada por la EMA como un atributo crítico para la seguridad y eficacia del tratamiento con colistín, y dado que afecta directamente las concentraciones plasmáticas obtenidas, los esquemas de dosificación propuestos hasta ahora deben ser mirados con cautela y constantemente revisados por los médicos clínicos dado que se encontrarán en un proceso constante de actualización.

Frente a la necesidad de dosificar colistín, es obligatorio establecer la dosis utilizando recomendaciones de dosificación actualizadas, y dado que aún existen diferencias en las formas en que se expresan las concentraciones de colistimetato de sodio y de colistín en Europa, y en otros países como E.U.A. y Australia, se requiere conocer la equivalencia de CBA y CMS en mg y UI para el estudio y análisis de la investigación científica. No obstante, en Chile se ha establecido que la rotulación debe realizarse en UI.

La dosis de mantención en adultos es de 9 MUI diarias fraccionadas en dos o tres dosis, administradas, como infusión intravenosa lenta. Se sugiere considerar el peso ideal para el cálculo de dosis cuando se trata de pacientes obesos y establecer pauta de dosificación por peso ≤ 50 kilos (Tabla 5). Las dosis se reducirán en función de la depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia renal (Tabla 5). Pese a ser los datos limitados, se recomienda el

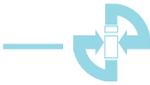
uso de una DC de 6 a 9 MUI en pacientes críticos adultos y emplear terapia combinada con otro antimicrobiano siempre que se use colistín y, en especial, en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) > 80 ml/min y/o CIM > 1 μ g/ml en infecciones respiratorias.

La dosis óptima en neonatos y niños mayores aún no es clara, y se requiere mayor investigación al respecto. Parece adecuado el uso de 75.000-150.000 UI o 2,5-5 mg CBA/kg/día, se hace necesario evaluar el uso de DC y considerar ajustes en pacientes con disfunción renal.

Por último, se sugiere diluir colistín en 50 cc de SF dosis < 9 MUI, manteniendo concentraciones ≥ 80.000 UI/ml y utilizar tiempos de infusión de 30 a 60 min en la administración de la dosis de mantención (Tabla 6).

Tabla 6. Consideraciones finales prácticas sobre el uso de colistín

Dosificación	Dosificar en unidades internacionales y mg de CBA Verifique la rotulación del fármaco
Equivalencias	1 millón de UI equivalen a aproximadamente 30 mg de CBA y aproximadamente 80 mg CMS 12.500 UI de CMS/mg de CMS y 0,424 mg CBA/mg de CMS
DC en paciente crítico adulto	6 a 9 MUI
Terapia combinada	Se sugiere uso de terapia combinada siempre que se use colistín
Dosis de mantención en paciente adulto	100 mg CBA o 3 MUI CMS c/8 h y ajuste a función renal
Dosis en pediatría	75.000-150.000 UI/kg/día o 2,5-5 mg CBA/kg/día, repartidos cada 8 a 12 h
Dosis en insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal	Ajustar en insuficiencia renal o en presencia de terapia de reemplazo renal
Dilución	Diluir en 50 ml las dosis menores a < 9 MUI Dosis > 9 MUI diluir en 50-100 cc
Tiempo infusión	30-60 min
Nebulización	Las soluciones para nebulización deben tener una osmolalidad de 150-1.200 miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg), contenido de sodio de 77-154 mEq/L, pH de 2,6-10 Volumen de dilución: usar la recomendación del fabricante del nebulizador (considerar el volumen residual). Generalmente, volúmenes de 4-6 ml Uso inmediato Características del nebulizador: Use un nebulizador con un tamaño promedio de partículas de 1-5 micrones (μ m). Interrumpir temporalmente la humidificación mientras se administra la dosis. Nebulizar solo durante la inspiración. Considere el uso de broncodilatadores previa a la administración Se sugiere el uso de un nebulizador que no incremente la temperatura (tipo malla vibratoria) ya que el calentamiento de la solución reconstituida afecta la estabilidad del fármaco
Intratecal adultos: 125.000 UI de CMS/día o 10 mg de CBA	Volumen de dilución: 2 ml SF, previo a esta administración se debe drenar un volumen de LCR de aproximadamente 5 ml Una vez finalizada la administración de colistín, administrar 2 ml de SF para evitar que el fármaco quede en el catéter



Resumen

Las polimixinas están disponibles desde la década de los 60; sin embargo, debido a sus efectos adversos su uso ha sido reservado para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias multi-resistentes. El aumento en la experiencia clínica adquirida en los últimos años y la literatura médica publicada han planteado dudas respecto de la información entregada del producto, poniendo en manifiesto la necesidad de actualizar las recomendaciones posológicas, su farmacocinética y la información farmacocinética/farmacodinámica. Además, las diferencias en cuanto a concentración y dosis entre los distintos productos

del colistín pueden dar lugar a errores de indicación/administración y suponer un riesgo para los pacientes. El año 2013, la Agencia Europea de Medicamento (EMA) encargó al Comité de Productos Medicinales para uso Humano (CHPM) la revisión de los datos disponibles y que formulara recomendaciones actualizadas del uso de colistín. Dicho procedimiento arrojó un primer informe en 2014. Esta revisión destaca los aspectos críticos de seguridad y eficacia, revisa los recientes avances farmacocinéticos y de estabilidad, las formas farmacéuticas disponibles en Chile, proporcionando los esquemas actualmente recomendados por agencias sanitarias y expertos en el tema para distintos escenarios clínicos.

Referencias bibliográficas

- 1.- Levy M M, Artigas A, Phillips G S, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(12): 919-24. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70239-6. Epub 2012 Oct 26.
- 2.- Suárez De La Rica A, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med* 2016; 4 (17): 325. DOI: 10.21037/atm.2016.08.59
- 3.- US Department of Health and Human Services, CDC. Antibiotic resistance threats in the United States [Internet] 2013 [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 4.- ISP. Programa de Control de Infecciones Asociadas a la Atención En Salud. Ministerio De Salud. Boletín de Resistencia antimicrobiana [Internet] 2015 [cited 2017 Oct 14]. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinRam-30112015A_0.pdf
- 5.- Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González-Rocha G. Colistin in the post-antibiotic era. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (2): 166-76. doi: 10.4067/S0716-10182016000200006.
- 6.- Fica C A, Céspedes J I, Gompertz G M, Jalón V M, Sakurada Z A, Sáez L E. Intravenous colistin in the treatment of infections due to pan-resistant Gram negative bacilli. *Rev Chilena Infectol* 2007; 24 (5): 360-7. DOI: /S0716-10182007000500002
- 7.- Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada M L, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (12): 1720-6. doi: 10.1093/cid/cis286. Epub 2012 Mar 15.
- 8.- Plachouras D, Karvanen M, Friberg L E, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (8): 3430-6. doi: 10.1128/AAC.01361-08. Epub 2009 May 11.
- 9.- Garonzik S M, Li J, Thamlikitkul V, Paterson D L, Shoham S, Jacob J, 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 (7): 3284-94. doi: 10.1128/AAC.01733-10. Epub 2011 May 9.
- 10.- The European Medicines Agency (EMA). Science, Medicines, Health. Review under Article 5 (3) of Regulation EC (No) 726/2004: Polymyxin-based products [Internet] 2015 [cited 2017 Oct 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/05/WC500187326.pdf.
- 11.- The European Medicines Agency (EMA). Science, Medicines, Health. European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines. Recommendations issued for safe use in patients with serious infections resistant to standard antibiotics. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC [Internet]. 2014 [cited 2017 Oct 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Polymyxin_31/WC500176333.pdf
- 12.- The European Medicines Agency (EMA). Science, Medicines, Health. Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and the package leaflets [Internet] 2017 [cited 2017 Oct 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Polymyxin_31/WC500176333.pdf.
- 13.- He H, Li J-C, Nation R L, Jacob J, Chen G, Lee H J, et al. Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (10): 2311-7. doi: 10.1093/jac/dkt207. Epub 2013 Jun 7.
- 14.- ISP. Resolución 309, modifica los rótulos y folletos de información al profesional de los productos que contienen colistimetato sódico [Internet] 2017 [cited 2017 Oct 14]. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion_exenta_309.pdf.
- 15.- Medina J, Paciél D, Noceti O, Rieppi G. Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Rev Méd Urug* 2017; 33 (3): 79-114. <http://dx.doi.org/10.29193/rmu.33.3.5>
- 16.- Nation R L, Li J, Cars O, Couet W, Dudley M N, Kaye K S, et al. Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (1): 139-41. doi: 10.1093/cid/cit680. Epub 2013 Oct 8.
- 17.- ISMP. National Alert Issued: dosing confusion with colistimethate for injection [Internet]. 2011 [cited 2018 Feb 5]. Available from: <https://www.ismp.org/pressroom/PR201110629.pdf>.
- 18.- EMA. Conclusiones científicas y motivos para el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización o la modificación de los términos de la autorización de comercialización, según proceda [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Polymyxin_31/WC500179663.pdf.
- 19.- ISP. Sistema de consulta de productos registrados [Internet]. [cited 2017 Oct 14]. Available from: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
- 20.- Ortwine J K, Kaye K S, Li J, Pogue J M. Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances. *Pharmacotherapy*



- 2015; 35 (1): 11-6. doi: 10.1002/phar.1484. Epub 2014 Sep 3.
- 21.- Li J, Milne R W, Nation R L, Turnidge J D, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (4): 1364-70. doi: 10.1128/AAC.47.4.1364-1370.2003.
 - 22.- Li J, Milne R W, Nation R L, Turnidge J D, Coulthard K, Valentine J. Simple method for assaying colistin methanesulfonate in plasma and urine using high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (10): 3304-7. doi: 10.1128/AAC.46.10.3304-3307.2002
 - 23.- Vicari G, Bauer S R, Neuner E A, Lam S W. Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (3): 398-404. doi: 10.1093/cid/cis909. Epub 2012 Oct 22.
 - 24.- Bergen P J, Li J, Nation R L, Turnidge J D, Coulthard K, Milne R W. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (3): 636-42. doi: 10.1093/jac/dkm511. Epub 2008 Jan 28.
 - 25.- Molina J, Cordero E, Pachón J. New information about the polymyxin/colistin class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (17): 2811-28. doi: 10.1517/14656560903334185.
 - 26.- Mohamed A F, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (8): 4241-9. doi: 10.1128/AAC.06426-11. Epub 2012 May 21.
 - 27.- Coly-Mycin® M Parenteral (Colistimethate for Injection, USP) [Internet] 2017 [cited 2017 Oct 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050108s030lbl.pdf
 - 28.- Nation R L, Garonzik S M, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis E J, Forrest A, Paterson D L, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (5): 565-71. doi: 10.1093/cid/ciw839. Epub 2016 Dec 23.
 - 29.- Johns Hopkins Guides | All Topics A [Internet]. [cited 2017 Oct 14]. Available from: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/index/Johns_Hopkins_ABX_Guide/All_Topics/A.
 - 30.- Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2017. 47th ed. Sperryville, VA, USA;
 - 31.- Dudhani R V, Turnidge J D, Coulthard K, Milne R W, Rayner C R, Li J, Nation R L. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (3): 1117-24. doi: 10.1128/AAC.01114-09. Epub 2009 Dec 22.
 - 32.- Dudhani R V, Turnidge J D, Nation R L, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother* 2010; (65): 9. doi: 10.1093/jac/dkq226. Epub 2010 Jun 2.
 - 33.- Vardakas K Z, Rellos K, Triarides N A, Falagas M E. Colistin loading dose: evaluation of the published pharmacokinetic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48 (5): 475-84. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.009. Epub 2016 Sep 28.
 - 34.- Shahbazi F, Dashti-Khavidaki S. Colistin: efficacy and safety in different populations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8 (4): 423-48. doi: 10.1586/17512433.2015.1053390. Epub 2015 Jun.
 - 35.- Le J, Ashley E D, Neuhauser M M, Brown J, Gentry C, Klepser M E, et al. Consensus Summary of Aerosolized Antimicrobial Agents: Application of Guideline Criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacother* 2010; 30(6): 562-84. doi: 10.1592/phco.30.6.56
 - 36.- Colistimethate (marketed as Coly-Mycin M and generic products) FDA ALERT [Internet]. 2007 [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrug/safety/informationforpatient/sandproviders/ucm124894.pdf>.
 - 37.- Folleto de Información al Profesional. Colistimetato de Sodio Liofilizado para solución inyectable/nebulización 1.000.000 UI REF RF562220/14 REG ISP B-243114 [Internet]. 2014 [cited 2017 Oct 14]. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/colistimetato_1000000ui.pdf.
 - 38.- Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi E M, De Martino S, Bello G, Maviglia R, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 2013; 144 (6): 1768-75. doi: 10.1378/chest.13-1018.
 - 39.- Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (12): 2645-9. doi: 10.1093/jac/dkq360. Epub 2010 Sep 28.
 - 40.- Markantonis S L, Markou N, Foustieri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (11): 4907-10. doi: 10.1128/AAC.00345-09. Epub 2009 Aug 24.
 - 41.- Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marinò V, Procaccio F, Del Gaudio A, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (8): 4416-21. doi: 10.1128/AAC.00231-12. Epub 2012 Jun 11.
 - 42.- Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41 (6): 499-508. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.006. Epub 2013 Mar 16.
 - 43.- Tunkel A R, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan S L, Michael Scheld W, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis* 2017. doi: 10.1093/cid/ciw861.
 - 44.- Tsimogianni A, Alexandropoulos P, Chantziara V, Vassi A, Micha G, Lagiou F, et al. Intrathecal or intraventricular administration of colistin, vancomycin and amikacin for central nervous system infections in neurosurgical patients in an intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49 (3): 389-90. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.002. Epub 2017 Feb 2.
 - 45.- Elefritz J L, Bauer K A, Jones C, Mangino J E, Porter K, Murphy C V. Efficacy and safety of a colistin loading dose, high-dose maintenance regimen in critically ill patients with multidrug-resistant gram-negative pneumonia. *J Intensive Care Med* 2017; 32 (8): 487-93. doi: 10.1177/0885066616646551. Epub 2016 May 2.
 - 46.- Florescu D F, Qiu F, McCartan M A, Mindru C, Fey P D, Kalil A C. 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; 54 (5): 670-80. doi: 10.1093/cid/cir934.
 - 47.- Falagas M E, Rafailidis P I, Ioannidou E, Alexiou V G, Matthaiou D K, Karageorgopoulos D E, 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; 35 (2): 194-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005. Epub 2009 Dec 16.
 - 48.- Dalfino L, Puntillo F, Ondok M J M, 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;



- 61 (12): 1771-7. doi: 10.1093/cid/civ717. Epub 2015 Sep.
- 49.- Gauthier T P, Wolowich W R, Reddy A, Cano E, Abbo L, Smith L B. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (5): 2392-6. doi: 10.1128/AAC.00028-12. Epub 2012 Feb 2.
- 50.- Deryke C A, Crawford A J, Uddin N, Wallace M R. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (10): 4503-5. doi: 10.1128/AAC.01707-09. Epub 2010 Jul 26.
- 51.- Koch-Weser J, Sidel V W, Federman E B, Kanarek P, Finer D C, Eaton A E. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 1970; 72 (6): 857-68.
- 52.- Falagas M E, Sideri G, Vouloumanou E K, Papadatos J H, Kafetzis D A. Intravenous colistimethate (colistin) use in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (2): 123-7. doi: 10.1097/INF.0b013e31818a5dbd.
- 53.- Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, Mitroudi M, Sdougka M, Drossou-Agakidou V, et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur J Pediatr* 2010; 169 (7): 867-74. doi: 10.1007/s00431-009-1137-3. Epub 2010 Jan 30.
- 54.- Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M. Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients. *Pediatr Int* 2010; 52 (3): 410-4. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.03015.x. Epub 2009 Dec 2.
- 55.- Jajoo M, Kumar V, Jain M, Kumari S, Manchanda V. Intravenous colistin administration in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (3): 218-21. doi: 10.1097/INF.0b013e3182064bfe.
- 56.- Michalopoulos A S, Karatza D C. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8 (9): 1009-17. doi: 10.1586/eri.10.88.
- 57.- Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (2): 306-11. DOI: 10.1093/jac/dki461
- 58.- Michalopoulos A, Kasiakou S K, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9 (1): R53-59. doi: 10.1186/cc3020
- 59.- Kapoor K, Jajoo M, Dublsh S, Dabas V, Gupta S, Manchanda V. Intravenous colistin for multidrug-resistant gram-negative infections in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14 (6): e268-272. doi: 10.1097/PCC.0b013e31828a740f.
- 60.- Tamma P D, Lee C K. Use of colistin in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (6): 534-5. doi: 10.1097/INF.0b013e3181ac4980.
- 61.- Governan J, Weber J M, Keaney T J, Sheridan R L. Intravenous colistin for the treatment of multi-drug resistant, gram-negative infection in the pediatric burn population. *J Burn Care Res* 2007; 28 (3): 421-6. DOI: 10.1097/BCR.0B013E318053D346
- 62.- Paksu M S, Paksu S, Karadag A, Sensoy G, Asililoglu N, Yildizdas D, et al. Old agent, new experience: colistin use in the paediatric Intensive Care Unit-a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40 (2): 140-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.04.010. Epub 2012 Jun 22.
- 63.- Karbuz A, Özdemir H, Yaman A, Kocabaş BA, Odek Ç, Güriz H, et al. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33 (1): e19-24. doi: 10.1097/INF.000000000000117.
- 64.- Çağan E, Kıray Baş E, Asker H S. Use of colistin in a Neonatal Intensive Care Unit: A cohort study of 65 patients. *Med Sci Monit* 2017; 23: 548-54. doi: 10.12659/MSM.898213
- 65.- Pogue J M, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao J J, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (9): 879-84. doi: 10.1093/cid/cir611. Epub 2011 Sep 7.
- 66.- Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (1): 18-29. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03734.x.
- 67.- Rosanova M, Epelbaum C, Noman A, Villasboas M, Álvarez V, Berberian G, et al. Use of colistin in a pediatric burn unit in Argentina. *J Burn Care Res* 2009; 30 (4): 612-5. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181abffb6
- 68.- Karli A, Paksu M S, Karadag A, Belet N, Paksu S, Guney A K, et al. Colistin use in pediatric intensive care unit for severe nosocomial infections: experience of an university hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013; 12: 32. doi: 10.1186/1476-0711-12-32.
- 69.- Tamma P D, Newland J G, Pannaraj P S, Metjian T A, Banerjee R, Gerber J S, et al. The use of intravenous colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 (1): 17-22. doi: 10.1097/INF.0b013e3182703790.
- 70.- Couet W, Grégoire N, Gobin P, Saulnier P J, 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; 89 (6): 875-9. doi: 10.1038/clpt.2011.48. Epub 2011 May 4.
- 71.- Serafettin Tekgunduz K, Kara M, Caner I, Demirelli Y. Safety and efficacy of intravenous colistin in neonates with culture proven sepsis. *Iran J Pediatr* 2015; 25(4): e453. doi: 10.5812/ijp.453. Epub 2015 Aug 24.
- 72.- Alan S, Yildiz D, Erdeve O, Cakir U, Kahvecioglu D, Okulu E, et al. Efficacy and safety of intravenous colistin in preterm infants with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am J Perinatol* 2014; 31 (12): 1079-86. doi: 10.1055/s-0034-1371361.
- 73.- Li J, Coulthard K, Milne R, Nation R L, Conway S, Peckham D, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (6): 987-92. DOI: 10.1093/jac/dkg468
- 74.- Nigam A, Kumari A, Jain R, Batra S. Colistin neurotoxicity: revisited. *BMJ Case Rep* 2015; 2015. doi: 10.1136/ber-2015-210787.