

# Caracterización de la utilización de colistín en un hospital de alta complejidad

## Evaluation of colistin use in a highly complex hospital

Cristóbal Monzón T.<sup>1</sup>, Roberto Olivares C.<sup>2</sup>, Fernanda Ávila O.<sup>2</sup>, Matilde Lagos P.<sup>2</sup> y Mario Luppi N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Infectología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Conflictos de interés: No aplica.

Financiamiento: No aplica.

Recibido: 3 de agosto de 2023 (segunda versión: 5 de abril de 2023) / Aceptado: 11 de abril de 2023

### Resumen

**Resumen:** El aumento de la resistencia y la escasez de nuevos antibacterianos ha requerido la reintroducción de antiguos antimicrobianos entre ellos colistín. **Objetivo:** Caracterizar la utilización de colistín durante el año 2017 en un hospital universitario, mediante la descripción de los pacientes, los tratamientos, la microbiología asociada y efectos adversos. **Pacientes y Métodos:** Trabajo observacional retrospectivo. Se revisaron los datos de todos los pacientes que recibieron colistín intravenoso (IV) por al menos 48 horas, durante el año 2017. **Resultados:** Se incluyeron 53 pacientes, equivalentes a 91 tratamientos. El foco respiratorio fue el principal (46,2%). El 68,1% de los tratamientos fue iniciado en la UCI. La mayoría de los pacientes tenía una hospitalización reciente (83,5%), y presentaban uso previo de antibacterianos (89%). Los dos patógenos mayoritariamente identificados fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* spp. El consumo promedio de colistín fue de 2,4 DDD/100 camas/día. El servicio que más consumió colistín fue la UCI, con 45,5 DDD/100 camas/día, usando generalmente la dosis de 3 MUI cada 8 horas IV y con una baja utilización de dosis de carga. **Conclusión:** Colistín corresponde a un antimicrobiano de uso restringido a infecciones sospechadas o confirmadas por agentes bacterianos multi resistentes. En esta serie, su uso inicial fue principalmente empírico, en pacientes con factores de riesgo para resistencia antibacteriana; se usó en forma asociada a otros antimicrobianos, siendo el foco principal el respiratorio.

**Palabras clave:** colistín; resistencia antimicrobiana; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella* spp; prescripción; dosis

### Abstract

**Background:** The increase in resistance and the shortage of new antibiotics has led to the reintroduction of old antimicrobials such as colistin. **Aim:** To evaluate the use of colistin during 2017 in a university hospital, through the characterization of patients and treatment, associated microbiology, response to treatment and adverse effects. **Methods:** Retrospective observational design. The data of all patients who received colistin for at least 48 hours during the year 2017 were reviewed. **Results:** 55 patients were included, equivalent to 144 treatments. The respiratory focus was the main one (57.9%). 64% of the treatments began in the ICU, while 7% in the ward. Most of the patients has a recent hospitalization (86.8%) and has previous use of antibiotics (90.4%). The two main pathogens identified were *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* spp. In 87.1% of the cases with microbiological justifications for the use of colistin, a favorable response was obtained. The average consumption of colistin was 2.4 DDD/100 beds/day. The department that consumed the most colistin was the ICU, with 45.5 DDD/100 beds/day, generally using a dose of 3 MIU every 8 hours IV and with low use of loading doses. **Conclusion:** Colistin corresponds to an antibiotic whose use is restricted to infections suspected or confirmed by multi-resistant bacterial agents. Its initial use in this serie was mainly empirical, in patients with risk factors for antibiotics resistance, it was used in association with other antimicrobials, being the respiratory the main infectious focus.

**Keywords:** colistin; antimicrobial resistance; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella* spp; prescription; dose

### Correspondencia a:

Roberto Olivares Castillo  
rocroz@gmail.com

## Introducción

La resistencia bacteriana a antimicrobianos supone un problema de salud pública crítico en el presente siglo<sup>1</sup>, ya que se asocia a una disminución de alternativas terapéuticas para tratar a estos microorganismos y a mayor mortalidad. A pesar de la amenaza que presenta el aumento de la resistencia, el desarrollo de nuevos antimicrobianos ha disminuido en las últimas décadas, especialmente el de agentes efectivos contra bacilos gramnegativos (BGNs)<sup>2-4</sup>.

Actualmente existen BGN como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacterales*, con escasas alternativas terapéuticas<sup>3</sup>, lo que ha llevado a la necesidad de reintroducir en la práctica clínica agentes antimicrobianos, como es el caso de colistín<sup>5-8</sup>.

Colistín pertenece a la familia de las polimixinas (polimixina E), tiene actividad bactericida y presenta estrecho espectro de acción, con actividad anti-BGN, siendo utilizado principalmente en infecciones asociadas a la atención en salud. Fue introducido en la práctica clínica a finales de los años 50 y discontinuado por sus efectos adversos reportados, siendo paulatinamente reemplazado por alternativas terapéuticas más seguras, como las cefalosporinas<sup>6,7</sup>. No obstante, el incremento de las infecciones por microorganismos multirresistentes han hecho resurgir la necesidad de su uso.

Sin embargo, su reintroducción en la práctica clínica no ha sido sencilla. Tras su retiro, los estudios sobre su uso han sido escasos, sumado a la dificultad de definir dosificación óptima y administración adecuada<sup>6,10-12</sup>.

En la actualidad, colistín está disponible como colistimetato de sodio (CMS), una prodroga con baja toxicidad, cuya dosis puede expresarse en forma de unidades internacionales (UI) o como actividad de colistín base (CBA, *colistin base activity*) (1.000.000 de UI equivalen a 80 mg de CMS y a aproximadamente 33 mg de CBA)<sup>12</sup>. Este uso de diferentes expresiones para una misma dosis puede llevar a confusión y provocar errores de dosificación. En Chile, la Resolución Exenta N° 309 del 28 de enero de 2015 establece que los rotulados se expresen en UI, y que los productos contengan una tabla de equivalencias<sup>13</sup>.

Las dosificaciones utilizadas para tratamiento se han ido incrementando con los años en base a estudios PK/PD, llegando hasta un aproximado de 9 millones de UI (MUI) diarios, debiendo ser ajustadas según función renal<sup>14-16</sup>. El objetivo a alcanzar, en base a los puntos de corte de susceptibilidad definidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)<sup>17,18</sup>, es una concentración sérica en estado estacionario de 2 mg/L, difícil de alcanzar en pacientes con un *clearance* de creatinina mayor a 80 mL/min<sup>16,19</sup>. Además, la lenta conversión de CMS a colistín activo ha llamado a utilizar

dosis de carga (DC) para alcanzar rápidamente el estado estacionario<sup>12,20-22</sup>.

En el año 2017, el CLSI modificó los puntos de corte clínicos de la CIM de colistín y polimixina B para *Enterobacterales*, instaurando solo puntos de corte epidemiológicos para dividir poblaciones *silvestres* de *no silvestres*. Posteriormente, en el año 2020 se reincorporó el punto de corte clínico para *Enterobacterales*, además de incorporar el punto de corte para polimixina B y modificar el punto de corte para colistín en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. De esta forma, solo se informan cepas con susceptibilidad intermedia ( $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ) o resistente ( $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ), sin existir punto de corte de sensibilidad. Esto debido a que los datos clínicos y de PK/PD han demostrado que colistín y polimixina B poseen limitada eficacia clínica, aun cuando se obtienen resultados “intermedios”. Todo lo anterior, buscó promover el uso de fármacos alternativos<sup>23</sup>.

En caso de ser necesario su empleo, y dada la dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas de colistín, su uso y el de polimixina B debe hacerse en combinación con uno o más agentes antimicrobianos activos<sup>23</sup>. Esto permitiría generar efectos sinérgicos y aumentar la eficacia de los tratamientos. La asociación más citada es con carbapenémicos, aunque se han detallado otras combinaciones<sup>24-26</sup>.

A diferencia del CLSI, el EUCAST mantiene el mismo punto de corte para colistín:  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  sensible, y  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  resistente, tanto para *Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp. como para *Acinetobacter* spp.<sup>23</sup>.

Respecto a los efectos adversos, sus manifestaciones más comunes son nefrotoxicidad y neurotoxicidad. La nefrotoxicidad es reversible y dosis-dependiente<sup>7</sup>; no obstante, su frecuencia se habría reducido notoriamente en los estudios actuales en comparación a los años '60, bajando hasta incluso 10%, pero con abundante variación de acuerdo a cada estudio consultado<sup>7,27,28</sup>. Por su parte, la neurotoxicidad se manifiesta mayoritariamente en forma de parestesias, es bastante menos frecuente y también es reversible<sup>6,27</sup>.

En el año 2007 Fica y cols. realizaron el primer estudio de caracterización de la utilización de colistín en Chile, en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH)<sup>29</sup>. Este trabajo se enfocó, por una parte, en exponer los resultados clínicos, microbiológicos y toxicológicos presentados tras una serie de tratamientos con colistín, y por otra parte, en analizar potenciales factores capaces de afectar los resultados. El estudio contempló 24 tratamientos en 22 pacientes, exhibiéndose una respuesta favorable en 50% de los casos, sin presentarse nefrotoxicidad. Estos resultados fueron atribuidos a las bajas dosis utilizadas, de  $3,24 \pm 0,88 \text{ mg/kg/día}$  ( $40.500 \pm 11.000 \text{ UI/kg/día}$ ) para pacientes sin diálisis, la cual es casi un tercio de las dosis estándar actuales<sup>12</sup>.

Dentro de este contexto de constante actualización de la información conocida, se fundamenta el desarrollo de estudios que caractericen la utilización de colistín, indagando en la seguridad y eficacia clínica de las nuevas dosificaciones y buscando continuar con la optimización de este medicamento. El presente trabajo tuvo como objetivo general describir el uso y consumo de colistín dentro de un hospital universitario durante el año 2017, caracterizando a los pacientes tratados con este fármaco, los tratamientos aplicados, la microbiología asociada y la aparición de efectos adversos concomitantes al uso de colistín. Además, se determinaron las tendencias de consumo dentro de los servicios clínicos, expresado en DDD/100 camas/día.

## Metodología

Estudio retrospectivo observacional, autorizado por el Comité de Ética del hospital. El listado de pacientes a analizar fue entregado por el Servicio de Farmacia. Se incluyeron pacientes adultos atendidos entre enero y octubre del año 2017, que estuvieron hospitalizados en cualquier servicio clínico, a los cuales se les administró colistín por vía intravenosa (IV) durante al menos 48 horas, por sospecha clínica o diagnóstico de infección producida por microorganismos resistentes a antimicrobianos. Desde la ficha clínica del paciente se obtuvo información sociodemográfica, unidad de hospitalización, foco de infección, uso de ventilación mecánica (VM), terapia de reemplazo renal (TRR), presencia de insuficiencia renal aguda (IRA) y factores de riesgo para desarrollo de resistencia bacteriana como: hospitalización reciente (últimos tres meses<sup>23</sup>) u hospitalización prolongada actual (mayor a 14 días), estaba previa en UPC o estaba prolongada actual (mayor a 14 días), uso previo de antibacterianos, procedimientos quirúrgicos recientes (últimos tres meses), inmunosupresión y hemodiálisis o quimioterapia ambulatoria. Con respecto a los tratamientos se registró la vía de administración, tipo de tratamiento: tratamiento empírico, aquel con ajuste según microbiología (empírico/microbiológico) o inicial con base a microbiología, dosis, duración, terapia combinada o monoterapia.

Para efectos de este trabajo se definió como *tratamiento empírico* aquel que se inició basado en la microbiología de la unidad y en los factores de riesgo del paciente y que finalizó sin un patógeno susceptible identificado; *tratamiento con fundamento microbiológico* como aquel que inició de manera dirigida tras la identificación de un patógeno susceptible a colistín; y *tratamiento empírico/microbiológico* aquel que inició basado en la estadística microbiológica de la unidad y en los factores de riesgo del paciente y en el que posteriormente se logró identificar la etiología por lo que se mantuvo la terapia.

En cuanto al estudio microbiológico, se registraron los agentes bacterianos, tipo de muestra microbiológica, susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* y detección de carbapenemasas.

Se realizó una pesquisa de eventos adversos concomitantes al uso de colistín, a partir de lo registrado por los médicos tratantes en las respectivas fichas clínicas. Para los casos de nefrotoxicidad detectados, se registró el uso concomitante de otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Finalmente, se calculó el consumo de colistín IV por medio de la metodología de las dosis diarias definida (DDD), utilizando los datos obtenidos desde el Servicio de Farmacia el consumo de colistín total durante el periodo de enero a octubre de 2017 y, por parte del Departamento de Estadística, los datos de índice ocupacional y número de camas disponibles. Para el análisis de datos y exposición de resultados se hizo uso de estadística descriptiva.

## Resultados

### Caracterización de los pacientes tratados con colistín

Un total de 53 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, equivalentes a 91 tratamientos con colistín (Tabla 1). La mayoría de los pacientes estudiados fueron

**Tabla 1. Características generales de los pacientes tratados con colistín (n = 53)**

Variable	n (%)
Edad ( $\bar{x} \pm DE$ , rango)	60,3 $\pm$ 15 años [20-88]
Sexo masculino	35 (66%)
Causa de hospitalización	
Médica	34 (64,2%)
Quirúrgica	19 (35,8%)
Comorbilidades	
HTA	26 (49%)
Diabetes mellitus	13 (24,5%)
DHC	11 (20,8%)
Neoplasias	10 (18,9%)
Hipotiroidismo	9 (17%)
Dislipidemia	9 (16,9%)
ERC	7 (13,2%)
ACV	7 (13,2%)
Insuficiencia cardiaca	5 (9,4%)
QMT en últimos tres meses	5 (9,4%)
Alergia a antimicrobianos	2 (3,8%)
VIH	1 (1,9%)

$\bar{x}$ : promedio. DE: desviación estándar. HTA: hipertensión arterial. DHC: daño hepático crónico. ERC: enfermedad renal crónica. ACV: accidente cerebrovascular. QMT: quimioterapia. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

**Tabla 2. Tipos de infección tratada o foco infeccioso sospechado en pacientes que recibieron colistín (n = 91)**

Tipo de infección y/o foco sospechado	n (%)
Neumonía asociada a VM	25 (27,5%)
Infección intraabdominal	15 (16,5%)
Bacteriemia	14 (15,4%)
Neumonía no asociada a VM	12 (13,2%)
Infección del tracto urinario	9 (9,9%)
Infección del torrente sanguíneo asociada a catéter	6 (6,6%)
Infección de piel y tejidos blandos	3 (3,3%)
Infección ósea	3 (3,3%)
Sin foco identificado	2 (2,2%)
Otros*	2 (2,2%)

VM, Ventilación mecánica. \*Mediastinitis y empiema.

**Tabla 3. Antecedentes de los pacientes al inicio de cada tratamiento con colistín (n = 91)**

Variable	n (%)
Origen hospitalario	
UCI	62 (68,1%)
Intermedios	24 (26,4%)
Sala común	4 (4,4%)
Urgencias	1 (1,1%)
VM > 48 horas	61 (67%)
TRR continua	22 (24,2%)
IRA	33 (36,3%)
Foco de infección sospechado	
Respiratorio	42 (46,2%)
Abdominal	16 (17,6%)
Urinario	8 (8,8%)
Cutáneo	2 (2,2%)
Óseo	3 (3,3%)
Otros	5 (5,5%)
No precisado	15 (16,3%)
Asociado a hemocultivo (+)	18 (19,8%)
Factores de riesgo para resistencia bacteriana	
Hospitalización reciente u hospitalización prolongada actual	76 (83,5%)
Estadía previa en UPC o estadía prolongada actual	64 (70,3%)
Uso previo de antimicrobianos	81 (89%)
Cirugías o procedimientos quirúrgicos recientes (3 meses)	49 (53,8%)
Inmunosupresión	16 (17,6%)
Hemodiálisis o QMT ambulatoria	5 (5,5%)
Tratamiento previo con colistín completado durante la hospitalización	7 (7,7%)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.  $\bar{x}$ : promedio. DE: desviación estándar. VM: ventilación mecánica. TRR: terapia de reemplazo renal. IRA: insuficiencia renal aguda. UPC: unidad de paciente crítico. QMT: quimioterapia. Otros: incluyó dos pacientes con infección del torrente sanguíneo asociado a catéter, dos pacientes con foco pleural y un paciente con foco mediastínico. Hospitalización reciente (hospitalizado en últimos tres meses, estadía previa en UPC (en últimos tres meses, uso previo de antibacterianos y cirugía o procedimiento quirúrgico reciente, se consideraron dentro de los últimos tres meses. Hospitalización prolongada se consideró mayor a 14 días.

hombres (66%), con una edad promedio de  $60,3 \pm 15$  años. La causa de hospitalización principal fue médica (64,2%). El tiempo promedio de hospitalización previo a la primera terapia con colistín fue de 34,1 días.

El cuadro predominante fue neumonía nosocomial (37 tratamientos en 30 pacientes), distinguiéndose neumonías asociadas a VM (25 tratamientos, 21 pacientes) y no asociadas a VM (12 tratamientos, 9 pacientes). En 15,4% se documentó una infección del torrente sanguíneo (Tabla 2). El 68,1% de los tratamientos se inició en pacientes en UCI y 26,4% en Unidad de Intermedio, mientras que 4,4% fue iniciado en sala (Tabla 3).

En la Tabla 3 se muestra los principales factores de riesgo para adquirir una infección por bacterias multirresistentes que motivaron el inicio de colistín, destacando la hospitalización reciente o prolongada en 83,5% de los casos, principalmente en UPC (70,3%).

### Caracterización de los tratamientos con colistín

De los 91 tratamientos con colistín, en 67% de los casos, se inició como terapia de escalación desde otro esquema ATB (principalmente carbapenémicos).

La duración promedio de las terapias fue de  $7,4 \pm 7$  días que, en su mayoría, fueron dirigidas a foco respiratorio. (Tabla 4).

La dosificación estándar que se administró de colistín,

**Tabla 4. Características de los tratamientos con colistín (n = 91)**

Variable	Colistín (n = 91) n (%)
Días de tratamiento ( $\bar{x} \pm DE$ , rango)	$7,4 \pm 7$ [2-37]
Escala SOFA al inicio ( $\bar{x} \pm DE$ )	$7,2 \pm 4,7$
Dosis de carga	5 (5,5%)
Dosificación estándar <sup>a</sup>	71 (78%)
Ajustes por función renal	20 (22%)
Ajuste por falla renal	15 (75%)
Ajuste por hiperfiltración	5 (25%)
Dosis diaria promedio ( $\bar{x} \pm DE$ )	$8,5 \pm 2$ MUI
Uso de terapias combinadas	90 (98,9%)
Meropenem	57 (62,6%)
Amikacina	30 (32,9%)
Tigeciclina	7 (7,7%)
Ciprofloxacino	4 (4,4%)

<sup>a</sup>Dosificación estándar: Se consideró 9 MUI dividido cada 8 horas. IV: intravenosos,  $\bar{x}$ : promedio. DE: desviación estándar. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. MUI: millones de Unidades Internacionales.

fue de 9 MUI al día, dividido en tres dosis, a ajustada según función renal de acuerdo a las dosificaciones propuestas en la literatura médica<sup>12</sup>. Esta dosificación fue aplicada en 71 tratamientos. Solo cinco terapias iniciaron con dosis de carga (DC) (5,5%) (Tabla 4).

El 98,9% de las terapias fueron combinadas con otro antimicrobiano activo sobre BGNs. Los antimicrobianos más utilizados fueron meropenem (57/91 terapias, 62,6%) y amikacina (30/91 terapias, 32,9%) (Tabla 4).

El 64,8% de los tratamientos aplicados (59 tratamientos) fueron de tipo empírico, mientras que 20,9% (19 tratamientos) se iniciaron dirigidos según la microbiología aislada y 14,3% (13 tratamientos) fueron iniciados de forma empírica y posteriormente guiados por microbiología (Figura 1).

### Microbiología asociada al uso de colistín

Se identificaron 63 cepas en total, siendo los dos patógenos más frecuentemente aislados *P. aeruginosa*, en 23 pacientes (n = 33 cepas), y *Klebsiella spp.*, en 13 pacientes (n = 14 cepas) (Figura 2). La gran mayoría de estos aislados provinieron desde la vía aérea (23/47 cepas; 48,9%) (Tabla 5).

Respecto a los aislados de *P. aeruginosa* (n = 33 cepas), la mayoría fue susceptible a colistín (n = 32; 96,7%) y con baja susceptibilidad a carbapenémicos y 17 cepas (51,5%) fueron productoras de carbapenemasas. La susceptibilidad *in vitro* específica a cada antimicrobiano se presenta en la Tabla 6.

Después de *P. aeruginosa*, el género *Klebsiella spp.* fue aislado en 14 ocasiones (en su mayoría muestras respiratorias, 50%), correspondiendo a 12 *K. pneumoniae* y dos *K. oxytoca*. La susceptibilidad *in vitro* del conjunto se presenta en la Tabla 7, destacando mayor susceptibili-

dad a carbapenémicos. Se detectaron carbapenemasas en solamente dos aislados, y en un caso no se pudo recuperar la información.

### Eventos adversos concomitantes

Según lo registrado en las fichas clínicas, se detectaron 14 sospechas de nefrotoxicidad (15,4%) en 11 pacientes que recibieron colistín IV, 9 de ellos bajo uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, y 5 de ellos motivaron el cambio de antimicrobiano. De las combinaciones con amikacina IV se reportó sospecha de nefrotoxicidad en 9 casos (Tabla 8).

### Consumo de colistín

Durante el periodo de estudio se dispensaron 3.162 frascos de colistín, con un consumo promedio de 2,4 DDD/100 camas/día. El mayor porcentaje de consumo se presentó en los meses de febrero y enero (4,5 y 3,4

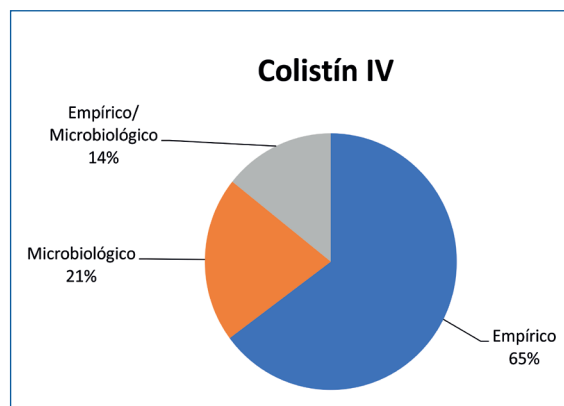


Figura 1. Tratamiento con colistín, distribución según tipo de indicación (n = 91).

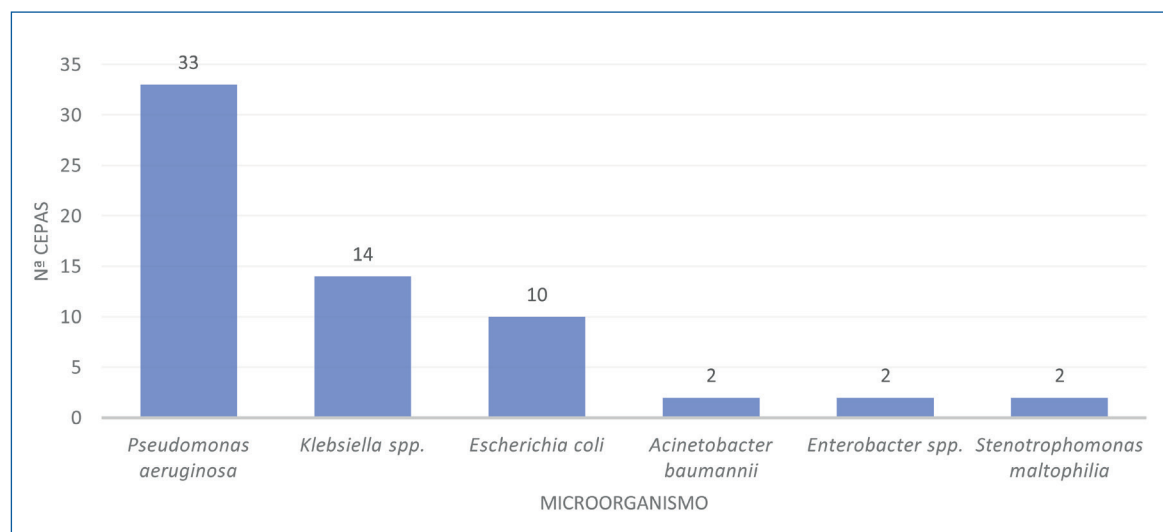


Figura 2. Principales bacilos gramnegativos aislados en cualquier muestra en el total de tratamientos diferenciados (63 cepas).

**Tabla 5. Fuente de obtención de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* spp. identificados (n = 47)**

Variable	<i>P. aeruginosa</i> (n = 33), n (%)	<i>Klebsiella</i> spp. (n = 14), n (%)	Total (n = 47), n (%)
<b>Tipo de muestra (n)</b>			
Respiratoria	16 (48,5%)	7 (50%)	23 (48,9%)
Sangre	8 (24,2%)	3 (21%)	11 (23,4%)
Orina	1 (3%)	1 (7%)	2 (4,2%)
Líquido peritoneal	3 (9%)	2 (14%)	5 (10,6%)
Tejido óseo	2 (6%)	1 (7%)	3 (6,4%)
Secreción herida	2 (6%)	0	2 (4,2%)
Otras*	1 (3%)	0	1 (2,1%)

\*Otras: Incluye líquido pleural, cervical y punta de catéter

**Tabla 7. Perfil de susceptibilidad *in vitro* de los aislados de *Klebsiella* spp. (n = 14 cepas)**

Antibiótico	Total de aislados (n = 14)		
	S	I	R
Gentamicina	6/14	0	8/14
Amikacina	11/14	2/14	1/14
Ciprofloxacino	3/14	0	11/14
Cotrimoxazol	4/14	0	9/14
Ampicilina/sulbactam*	1/14	1/14	11/14
Piperacilina/tazobactam	2/14	0	12/14
Cefazolina*	2/14	0	2/14
Cefotaxima	2/14	0	12/14
Imipenem*	10/14	0	3/14
Meropenem*	9/14	1/14	3/14
Ertapenem*	8/14	0	5/14
Presencia de carbapenemasas*	2 (14,3%)		

\*No fue posible recuperar la información para el total de cepas. Se expone como total el número de cepas que logró ser recuperado. \*Puntos de corte establecidos por CLSI el año 2017. S: susceptible. I: susceptibilidad intermedia. R: resistente.

**Tabla 8. Sospechas de eventos adversos en pacientes con colistín IV (n = 91 tratamientos)**

Tratamientos con sospecha de RAMs a colistín IV	n (%)
Tratamientos con colistín IV	14 (15,4%)
Uso concomitante de nefrotóxicos	9 (9,9%)
Amikacina IV	9 (9,9%)
Meropenem IV	4 (4,4%)
Amikacina NBZ	3 (3,3%)

**Tabla 6. Perfil de susceptibilidad *in vitro* de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* (n = 33 cepas)**

Antibiótico	Total de aislados (n = 33)		
	S (%)	I (%)	R (%)
Gentamicina	36,4	12,1	51,2
Amikacina	57,6	12,1	30,3
Ciprofloxacino	42,4	15,2	42,4
Piperacilina/tazobactam	24,2	12,1	63,6
Ceftazidima	18,2	27,3	54,5
Imipenem	18,2	0	81,2
Meropenem	27,3	6,1	66,6
Colistín	96,7	3	0
Aztreonam	66,6	6,1	33,3
Presencia de carbapenemasas	17 (51,5%)		

\*Puntos de corte establecidos por CLSI el año 2017. S: susceptible. I: susceptibilidad intermedia. R: resistente.

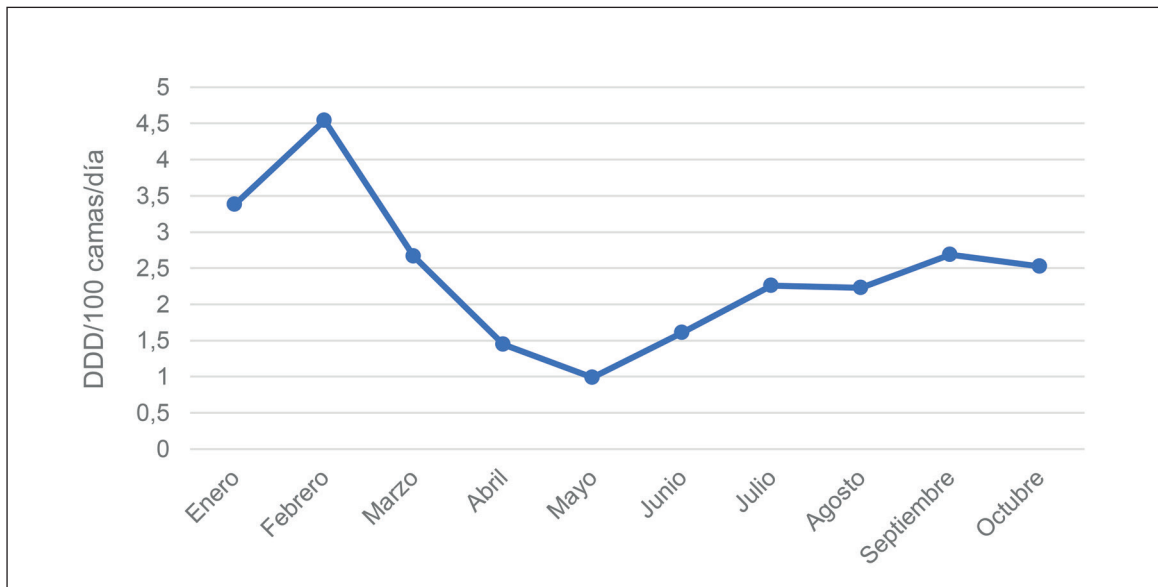
DDD/100 camas/día, respectivamente), mientras que el menor se presentó en el mes de mayo (1 DDD/100 camas/día) (Figura 3).

El consumo de colistín se concentró fuertemente en las UPC por sobre sala, donde el consumo de colistín fue mínimo. El consumo en la UCI llegó a un valor de 45,5 DDD/100 camas/día. Dentro de las unidades de Intermedio, el consumo fue mayor en el intermedio médico (IM) por sobre el intermedio quirúrgico (IQX) (Figura 4).

## Discusión

Sobre nuestros resultados podemos destacar que los pacientes tratados con colistín IV fueron en su mayoría de sexo masculino (65%) con una edad promedio de 60 años ( $\pm$  15 años), y su principal comorbilidad fue la hipertensión arterial (49%). La gran mayoría, fueron pacientes con antecedentes de hospitalización reciente u hospitalización prolongada en UPC, que habían recibido antimicrobianos previamente y que llevaban más de 48 horas en VM. Estos factores se han descrito en la literatura médica como factores de riesgo para cursar con infecciones por microorganismos extremadamente resistentes (XDR), en especial por *P. aeruginosa*<sup>30,31</sup>, escenario en donde colistín tiene un uso potencial.

En relación a las terapias combinadas, se recalca la combinación con meropenem y/o amikacina; sin embargo, una baja proporción completó un curso de tratamiento asociado al uso de colistín, utilizándose la asociación con meropenem mayoritariamente como terapia empírica antes de conocer el agente, mientras que amikacina fue



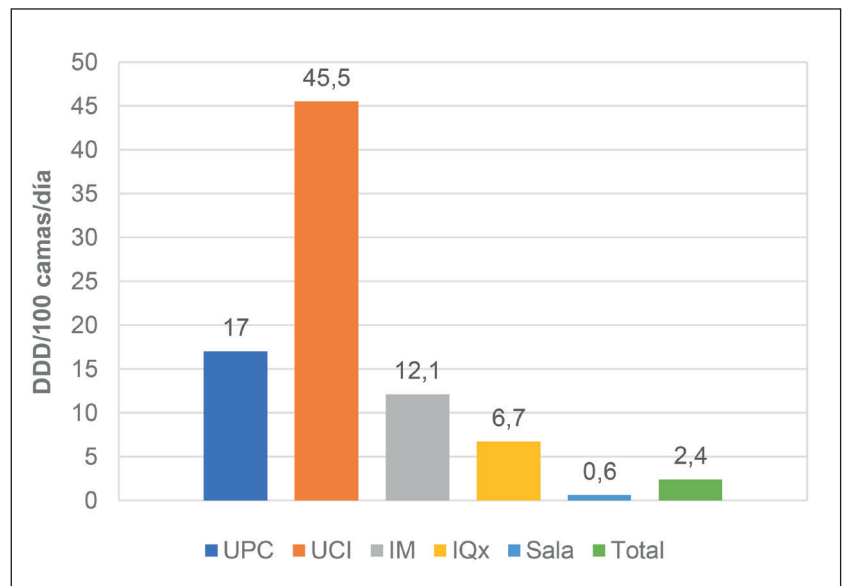
**Figura 3.** Consumo mensual de colistín entre enero y octubre de 2017. DDD, Dosis Diaria Definida.

utilizada en un curso corto de tres días, independiente del antibiograma. La selección de la terapia combinada en este estudio concuerda con estudios anteriores<sup>29</sup>.

La utilización conjunta de colistín y carbapenémicos ha sido un tema controversial en los últimos años, siendo una práctica frecuente en diferentes centros, incluso contra cepas resistentes a carbapenémicos, pero sin evidencia que sustente un mejor desenlace clínico en el caso de infecciones por *P. aeruginosa*. En cuanto a *Enterobacterales*, existe apoyo de la terapia combinada<sup>25,32</sup>.

Dada la dificultad que presenta colistín para conseguir concentraciones séricas ideales, se podría sugerir la utilización de terapias combinadas, particularmente con carbapenémicos para tratar infecciones por patógenos multirresistentes (MDR)/XDR<sup>22</sup>. En nuestro trabajo se detectó que 15,4% de los tratamientos fueron debido a infecciones invasoras graves por BGNs (bacteriemias), por lo que se podría justificar el uso de tratamientos asociados con un carbapenémico. La evidencia de la combinación de colistín IV con carbapenémicos, sería esencialmente en casos de infecciones invasoras por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos, ya que se ha demostrado menor tasa de mortalidad y mejor sobrevida en comparación a la monoterapia con colistín IV<sup>32</sup>.

En este trabajo, la gran mayoría de las infecciones tratadas con colistín fueron causadas por *P. aeruginosa*; al observar los 33 aislados, destaca la baja proporción de susceptibilidad *in vitro* a carbapenémicos (27,3% de susceptibilidad a meropenem y 18,2% a imipenem), en adición a la presencia de carbapenemasas en 51,5% de las muestras, lo que genera dudas sobre la real utilidad de adicionar un carbapenémico como terapia empírica cuan-



**Figura 4.** Consumo de colistín según servicio clínico entre enero y octubre de 2017. DDD: Dosis Diaria Definida. UPC: Unidad Paciente Crítico. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. IM: Intermedio Médico. IQx: Intermedio Quirúrgico.

do se sospeche de *P. aeruginosa* como agente etiológico en nuestro centro. De igual manera, se presenta una baja susceptibilidad *in vitro* para amikacina, tan solo 57,6%.

Es razonable en terapias empíricas, asociar un carbapenémico a colistín IV para incrementar la probabilidad de que al menos un agente sea activo en pacientes con factores de riesgo para infecciones por *P. aeruginosa* difíciles de tratar; no obstante, cuando se dispone del

perfil de susceptibilidad *in vitro*, no hay datos que sustenten el beneficio de la terapia combinada por sobre la monoterapia cuando se ha demostrado actividad *in vitro* a  $\beta$ -lactámicos<sup>33</sup>.

Dada la conocida toxicidad asociada a aminoglucósidos y polimixinas, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) no recomienda la terapia combinada de estos agentes en forma rutinaria para infecciones por *P. aeruginosa* difíciles de tratar cuando se ha demostrado susceptibilidad *in vitro* a  $\beta$ -lactámicos, ya que existen otras alternativas más seguras<sup>33</sup>.

Si se tiene en cuenta que 61,9% de las terapias con colistín iniciadas se suspendieron o de-escalaron al no requerirse dirigidamente, podría ser necesario replantearse cuándo es necesario incluir este antimicrobiano al tratamiento empírico para una infección. Otros trabajos han destacado el alto porcentaje de uso de colistín como terapia empírica que rápidamente es de-escalada, pero reconocen que, por la naturaleza de un paciente crítico, es difícil de-escalar sin una total certeza.<sup>34</sup> De cualquier forma, la gran mayoría de las infecciones que requirieron de colistín en este estudio fueron particularmente causadas por *Pseudomonas* spp. resistente a carbapenémicos de perfil XDR, mientras que el resto de las bacterias identificadas la mayoría fueron susceptibles a aminoglucósidos y/o carbapenémicos.

Cabe destacar que el fármaco fue utilizado mayoritariamente en eventos de neumonía asociada a VM en 27,5 %, lo que coincide con el estudio de Fica y cols., publicado en el año 2007 y de igual manera, el principal agente etiológico fue *P. aeruginosa*<sup>29</sup>.

En esta experiencia, las principales terapias asociadas a colistín IV fueron con carbapenémicos o amikacina, siendo el principal foco sospechoso neumonía nosocomial, no obstante que la penetración de amikacina (dosis de 20 mg/kg/día IV) al líquido de revestimiento epitelial es de tan solo 10,1% (media de 8,4 mg/L) respecto al plasma, como lo demostró un estudio realizado por Najmeddin y cols., en el año 2018 en pacientes críticos con neumonía asociada a VM (NAVIM)<sup>35</sup>.

Por otra parte, estudio sobre la penetración de colistín IV al líquido de revestimiento epitelial son limitados y no está claro si la llegada es adecuada en pacientes críticos en VMI<sup>36</sup>.

En relación a las sospechas de eventos adversos asociadas a la medicación con el uso de colistín IV, la nefrotoxicidad reportada (15,4%) en este trabajo es concordante con otros estudios<sup>28,37</sup> aunque se han reportado porcentajes bastante variados<sup>6,27,38</sup>. Destaca que 9,9% de los casos de falla renal se debió al uso concomitante de colistín IV y amikacina IV. No se informó de neurotoxicidad en caso alguno, aunque cabe considerar que sus manifestaciones principales son parestesias y mareos, síntomas difíciles de evaluar en pacientes críticos.

A partir de todos los resultados obtenidos, queda de manifiesto que hay grandes diferencias entre la manera actual de utilizar colistín y lo observado en el trabajo de Fica y cols., del año 2007<sup>29</sup>. En aquel trabajo, la totalidad de los tratamientos aplicados presentaban un fundamento microbiológico que justificó el uso de colistín, mientras que en la actualidad, la vasta mayoría de los tratamientos se iniciaron de manera empírica y fueron prontamente de-escalados o suspendidos, completándose únicamente si hubo justificación para ello.

En relación al grupo de pacientes que recibió DC (5,5%), cabe mencionar que todos los tratamientos correspondieron a terapias empíricas que no presentaron requerimiento de colistín. La recomendación de utilizar DC se sustenta netamente en estudios farmacocinéticos debido a la lenta conversión de CMS a colistín<sup>20,21</sup>. Un estudio del año 2012 demostró mayor eficacia al utilizar dosis altas de colistín (9 MUI al día) en conjunto a DC<sup>37</sup>, mientras que un segundo estudio (año 2016), falló en mostrar una mejoría estadísticamente significativa, al utilizar dosis de mantención de 7 mg/kg/día de CBA, acompañado de una DC, versus 5 mg/kg/día, sin DC<sup>39,40</sup>; sin embargo, ninguno de los trabajos evaluó individualmente el efecto de la DC en la mejoría clínica.

En este estudio se encontró que la dosis día promedio fue de  $8,5 \pm 2$  MIU dividida en tres dosis; sin embargo, la guía del consenso internacional para optimizar el uso de polimixinas publicada en el año 2019, recomienda el uso de colistín en dosis de 10,9 MIU (360 mg/día) dividido cada 12 horas en pacientes con función renal sobre  $\geq 90$  ml/min<sup>32</sup>.

La evaluación del consumo de colistín estuvo casi exclusivamente restringido a las UPC, especialmente a la UCI. Al analizarlo según servicio clínico, impresiona el alto consumo en la UCI que fue 75 veces mayor que en sala (45,5 DDD/100 camas/día versus 0,6 DDD/100 camas/día) y más alto, que el encontrado por el Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana, en un estudio de la densidad de antimicrobianos utilizados en UCI durante el año 2016 (datos no disponibles en línea) que reveló un consumo promedio de colistín de 9,5 DDD/100 camas/día, en un rango entre 0 y 47,3.

Con respecto a las limitaciones de nuestro trabajo, fue un estudio observacional de naturaleza retrospectiva, lo que dificultó la obtención de toda la información, especialmente en lo que respecta a las CIM a colistín, tipo de carbapenemasa, las dosis efectivamente administradas donde hubo errores de prescripción, y a la obtención del puntaje SOFA. Adicionalmente, por la naturaleza de este estudio, no se pudo comparar contra otras alternativas terapéuticas o placebo.

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo, sería de interés definir los factores de riesgo clínicos y microbiológicos para un uso empírico racional de

colistín, evaluar la eficacia del uso de DC y la terapia asociada.

Adicionalmente, a futuro parece interesante caracterizar el tipo de carbapenemasa involucrada en los patógenos tratados con colistin IV, para poder evaluar con ellos, otras alternativas terapéuticas más efectivas y seguras.

## Conclusiones

Con los datos obtenidos, podemos concluir que colistín se utiliza esencialmente de forma empírica en pacientes con sospecha de cuadro infeccioso por *P. aeruginosa*, con antecedentes de hospitalización, hospitalizados en UPC, que han recibido ATB recientemente y que llevan más de 48 horas de VM.

En este estudio, colistín IV generalmente se asoció a otro antimicrobiano, que en terapia empírica suele ser meropenem o amikacina, ajustándose posteriormente

según el resultado del antibiograma. Su uso estándar fue de 3 MUI cada 8 horas, y raramente precedido de una DC; no obstante, la literatura técnica actual recomienda su uso cada 12 horas.

Respecto a la microbiología, colistín fue utilizado para el tratamiento de infecciones asociadas a la atención de salud, causadas por BGNs resistentes a otros antimicrobianos, destacando *P. aeruginosa* y *Klebsiella* spp.

Su uso más frecuente fue contra sospecha de infecciones de foco respiratorio (traquebronquitis y neumonías) y en la mayoría de los casos las terapias fueron iniciadas de manera empírica bajo el contexto de un paciente con factores de riesgo para presentar una bacteria XDR.

Para optimizar el uso de colistín, es fundamental caracterizar a los pacientes candidatos a recibirlo, buscando promover su uso adecuado, es decir, analizando en profundidad los factores de riesgo del paciente y conociendo la microbiología local de las unidades de paciente crítico, sumado a una adecuada toma de muestra microbiológica.

## Referencias bibliográficas

- 1.- OMS. Resistencia a los antimicrobianos. [en línea] <[https://www.who.int/topics/antimicrobial\\_resistance/es/](https://www.who.int/topics/antimicrobial_resistance/es/)>. [Fecha de consulta: 24/10/2021].
- 2.- Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwards J E, Gilbert D, Rice L B, et al. Bad bugs, No drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(1): 1-12. doi: 10.1086/595011.
- 3.- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet D L, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(3): 318-27. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
- 4.- The Pew Charitable Trusts. Antibiotics currently in global clinical development. [en línea] <[https://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2018/09/antibiotics\\_currently\\_in\\_global\\_clinical\\_development\\_sept2018.pdf?la=en&has h=BDE8590154A21A3167CB62A80D663534906C4308](https://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2018/09/antibiotics_currently_in_global_clinical_development_sept2018.pdf?la=en&has h=BDE8590154A21A3167CB62A80D663534906C4308)>. [Fecha de consulta: 12/10/2021].
- 5.- Arias C, Murray B. Antibiotic-resistant bugs in the 21<sup>st</sup> Century - a clinical super-challenge. *N Engl J Med*. 2009; 360(5): 439-43. doi: 10.1056/NEJMp0804651.
- 6.- Biswas S, Brunel J, Dubus J, Reynaud-Gaubert M, Rolain J. Colistin: AGN update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10(8): 917-34. doi: 10.1586/eri.12.78.
- 7.- Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González-Rocha G. Colistín en la era post-antibiótica. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33(2): 166-76. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000200006>.
- 8.- Karaiskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017; 13(1): 59-71. doi: 10.1080/17425255.2017.1230200.
- 9.- Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M E, Giske C G, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3): 268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- 10.- Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15(10): 1351-70. doi: 10.1517/14656566.2014.914172.
- 11.- Ortwin J K, Kaye K S, Li J, Pogue J M. Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2015; 35(1): 11-16. doi: 10.1002/phar.1484.
- 12.- Rosales R, Rojas L, Zamora F, Izquierdo G, Benavides C, González C. El desafío en la dosificación de colistín: actualización de las recomendaciones disponibles. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35(2): 105-16. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200105>.
- 13.- ISP. Resolución Exenta 309. Modifica los rótulos y folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen colistimetato sódico. [en línea] <[http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion\\_exenta\\_309.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion_exenta_309.pdf)>. [Fecha de consulta: 02/08/2021].
- 14.- Vicari G, Bauer S R, Neuner EA, 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.
- 15.- Gibson G A, Bauer S R, Neuner E A, Bass N, Lam S W. Influence of colistin dose on global cure in patients with bacteremia due to carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(1): 431-6. doi: 10.1128/AAC.01414-15.
- 16.- Nation R L, Garonzik S M, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis E J, Paterson D L, et al. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis*. 2016; 62(5): 552-8. doi: 10.1093/cid/civ964.
- 17.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28<sup>th</sup> ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. <https://file.qums.ac.ir/repository/mmrc/CLSI-2018-M100-S28.pdf>.
- 18.- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 8.0, 2018. [https://www.eucast.org/eucast\\_news/news\\_singleview?tx\\_ttnews%5Btt\\_news%5D=248&cHash=91e3ef09a79b333746462d8854ee016d](https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=248&cHash=91e3ef09a79b333746462d8854ee016d).
- 19.- Nation R L, Garonzik S M, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis E J, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*. 2016; 64(5): 565-71. doi: 10.1093/cid/ciw839.

- 20.- Plachouras D, Karvanen M, Friberg L, 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.
- 21.- Mohamed A, 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 pharmacokinetic and clinical binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(8): 4241-9. doi: 10.1128/AAC.06426-11.
- 22.- Vardakas K, Rellos K, Triarides N, Falagas M. Colistin loading dose: evaluation of the published pharmacokinetic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48(5): 475-84.
- 23.- Novedades 2020 Clinical and laboratory Standards Institute (CLSI) Melina Rapoport, Servicios antimicrobianos.[en línea] <<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2020/07/NOVEDADES-CLSI-2020-LNR-RAM-1.pdf>>. [Fecha de consulta: 28/04/2022].
- 24.- Paul M, Daikos G, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar Y D, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(4): 391-400. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9.
- 25.- Carmeli P M, Durante-Mangoni E, Mouton J W, Tacconelli E, Theuretzbacher U, Mussini C, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(9): 2305-9. doi: 10.1093/jac/dku168.
- 26.- Nation R, Li J, Cars O, Couet W, Dudley M N, Kaye K S, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(2): 225-34. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70850-3.
- 27.- Falagas M, Kasiakou S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006; 10(1): R27. doi: 10.1186/cc3995.
- 28.- Falagas M, Rafailidis P, Ioannidou E, Alexiou V G, Matthaïou 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.
- 29.- 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. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000500002>.
- 30.- Raman G, Avendano E, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018; 7(1): 79. doi: 10.1186/s13756-018-0370-9.
- 31.- Fujitani S, Sun H, Yu V, Weingarten J. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest.* 2011; 139(4): 909-19. doi: 10.1378/chest.10-0166.
- 32.- Tsuji B, Pogue J, Zavascki A, Paul M, Daikos G L, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Antimicrobial Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2019; 39(1): 10-39. doi: 10.1002/phar.2209.
- 33.- Tamma P, Aitken S, Bonomo R, Mathers A J, van Duin D, Clancy C J. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 25; 75(2): 187-212. doi: 10.1093/cid/ciac268.
- 34.- Messina A, Brink A, Richards G, van Vuuren S. Opportunities to optimise colistin stewardship in hospitalised patients in South Africa: Results of a multisite utilisation audit. *S Afr Med J.* 2018; 108(1): 28-32. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v108i1.12561.
- 35.- Najmeddin F, Shahrami B, Azadbakht S, Dianatkah M, Rouini M R, Najafi A, et al. Evaluation of epithelial lining fluid concentration of amikacin in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2020 Apr;35(4):400-4. doi: 10.1177/0885066618754784.
- 36.- Heffernan A, Sime F, Lipman J, Dhanani J, Andrews K, Ellwood D, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli: A systematic review. *Intern J Antimicrob Agents* 2019; 53: 234-45. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.011.
- 37.- 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.
- 38.- Rigatto M, Oliveira M, Perdigo-Neto L, Levin A S, Carrilho C M, Tanita M T, et al. Multicenter prospective cohort study of renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(4): 2443-9. doi: 10.1128/AAC.02634-15.
- 39.- 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.
- 40.- Katip W, Mechoui M, Thaworn Wittayakom P, Chinwong D, Oberdorfer P. Efficacy and safety of high loading dose of colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: A prospective cohort study. *J Intensive Care Med,* August 2017. doi: 10.1177/0885066617725694.