



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**IMPACTO DE LA MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE
COLISTINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA**

Autora

M^a Luisa Sorlí

Directores

Dr. Juan Pablo Horcajada, Dr. Santiago Grau, Dra. Natividad de Benito

Dr. J. Pablo Horcajada

Dr. Santiago Grau

Dra. Natividad de Benito

Dra. Luisa Sorlí

Programa de Doctorat en Medicina Interna

Departament de Medicina -Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, any 2015

“Cada día sabemos más y entendemos menos”

Albert Einstein

A mis padres y mi hermano por todo

A Jose por empujarme día a día

Arnau, Ìu, porque esto es también vuestro

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero dar las gracias a Juan Pablo Horcajada por haber confiado en mí, pero sobretodo por su apoyo incondicional en lo laboral y en lo personal. ¡Gracias!

Gracias Santi y Nati por vuestro apoyo, vuestros ánimos y todo el tiempo que habéis dedicado a sacar adelante este trabajo.

Gracias Sonia Luque porque sin tu trabajo incansable y tu profesionalidad nada de esto hubiese sido posible. Espero seguir formando equipo contigo.

Nuria Campillo, gracias por tu esfuerzo, por tu organización, por ser nuestra agenda.....

Al Dr. Knobel por ser mi referente y por haberme abierto junto a Ana las puertas de su casa.

Al Dr. Díez, porque querer ser como tú, nos hace mejorar día a día.

A Teresa Carbonell por hacerme día a día la vida más fácil.

A todo el Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas por acompañarme en este viaje.

A las chicas del VIH (Ali, Eli, Judi) por acompañarme en tantos y tantos momentos buenos, y menos buenos.

Roberto, un placer compartir el camino contigo.

Al “nosoco-team”: Mila, Erika, un placer ser una de las vuestras.

A Eva porque sin su apoyo nunca hubiese llegado aquí. Gracias por todo Evi. Espero seguir disfrutando de ti y de tu familia.

A la fundación IMIM por su ayuda en la encuadernación de esta tesis doctoral.

A todos los residentes grandes y pequeños (Manu, Carlos Sabagh, Sabina,, Sergio, Joan) que habéis compartido conmigo vuestras alegrías, vuestras penas, vuestra ciencia y vuestra amistad.

Y en definitiva a mi familia. A mis padres por ser un ejemplo de lucha y sacrificio. ¡Sois un ejemplo! Y a mis chicos: Jose, Arnau e Ñu porque sois lo mejor. ¡Espero estar a la altura!

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LOS BACILOS GRAM NEGATIVOS: SITUACIÓN ACTUAL E INTRODUCCIÓN A LAS POLIMIXINAS	6
FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA FORMA DE ADMINISTRAR DE LA COLISTINA.	15
DIFERENTES FORMAS DE DESCRIBIR LAS DOSIS DE COLISTINA	15
FARMACOPEA DE LAS POLIMIXINAS	17
INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO DIVERSA, DISPERSA Y ANTICUADA	19
FARMACOCINÉTICA DE COLISTINA Y CMS	20
PRUEBAS DE SENSIBILIDAD Y PUNTOS DE CORTE	27
MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE COLISTINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	28
¿CUÁLES SON LAS LAGUNAS ACTUALES EN EL CONOCIMIENTO DE LAS COLISTINA?	29
MONITORIZACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA	29
MECANISMO DE ACCIÓN, MECANISMOS DE RESISTENCIA Y NEFROTOXICIDAD	31
ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS EN POBLACIONES ESPECIALES	33
MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA	37
COLISTINA NEBULIZADA	38
CONTROL Y MANEJO DE LA NEFROTOXICIDAD	39
PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS	40
HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	41
HIPÓTESIS DE TRABAJO	42
OBJETIVOS	43
MATERIAL Y MÉTODOS	44
LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLISTINA PUEDEN CORRELACIONARSE CON LA NEFROTOXICIDAD.	45
DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO	45
OBJETIVO	46
ADMINISTRACIÓN DE COLISTINA	46
VARIABLES RECOGIDAS Y VALORACIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD	47
EVALUACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLISTINA	48
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	50
LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLISTINA PUEDEN RELACIONARSE CON LA EFICACIA CLÍNICA DEL FÁRMACO Y CON LA MORTALIDAD GLOBAL	52
DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO	52
OBJETIVOS	53
VARIABLES Y DEFINICIONES	53
PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS	54
ADMINISTRACIÓN DE COLISTINA Y DETERMINACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS	54
VALORACIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD	54
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
IMPACTO DE LA TDM EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA	56
DISEÑO DEL ESTUDIO	56
POBLACIÓN	56
OBJETIVOS, VARIABLES Y DEFINICIONES	57
INTERVENCIÓN	59
ALEATORIZACIÓN	61
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	63

RESULTADOS	65
LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLISTINA PUEDEN CORRELACIONARSE CON LA NEFROTOXICIDAD.	66
LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLISTINA SE CORRELACIONAN CON LA EFICACIA CLÍNICA DEL FÁRMACO	75
IMPACTO DE LA TDM DE COLISTINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	81
EFICACIA CLÍNICA	82
NEFROTOXICIDAD	82
MODIFICACIONES DE DOSIS	83
DISCUSIÓN	91
LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLISTINA PUEDEN CORRELACIONARSE CON LA NEFROTOXICIDAD.	92
CORRELACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLISTINA CON EL PRONÓSTICO CLÍNICO	98
IMPACTO DE LA TDM DE COLISTINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA	105
CONCLUSIONES	109
TRABAJOS FUTUROS	112
BIBLIOGRAFÍA	114

LISTA DE ABREVIATURAS

IDSA: Infectious Diseases Society of America

BGN: bacilos Gram negativos

NDM: New Delhi metallo-beta-lactamasa

LPS: lipopolisacárido

CMS: colistina metanosulfonato o colistimetato sódico

UI: unidades internacionales

CBA: colistina base

PK: farmacocinética

AUC: área bajo la curva

TDM: therapeutic drug monitoring

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia

GFR: filtrado glomerular

MIC: concentración mínima inhibitoria

PD: farmacodinámica

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

PMB: polimixina B

CAP: péptidos catiónicos antimicrobianos

TRS: tratamiento renal sustitutivo

IRA: insuficiencia renal aguda

IMC: índice de masa corporal

$C_{ss, avg}$: objetivo o diana de los niveles de colistina en plasma en la fase de equilibrio estacionario o steady-state

SD: desviación estándar

IQR: rango intercuartil

OR: odds ratio

CI: intervalo de confianza

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

XDR: extremadamente resistente

C_{ss}: niveles plasmáticos de colistina en la fase de equilibrio estacionario

INTRODUCCIÓN

Resistencia antimicrobiana de los bacilos Gram negativos: Situación actual e introducción a las polimixinas

El rápido incremento de la resistencia antibiótica, junto con la falta de nuevos antibióticos en desarrollo, representa un problema médico de primera magnitud. Esta necesidad ya fue resaltada por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) en su trabajo “Bad Bugs, No Drugs” [1] en el año 2004. Además, al mismo tiempo que la comunidad científica afrontaba el problema de las bacterias resistentes a casi todos los antibióticos disponibles (denominadas en inglés “superbugs”) [1–3], la World Health Organization posicionó el problema de la resistencia antibiótica como una de las tres amenazas más importantes para la salud [2]. Esta situación, es especialmente preocupante para los bacilos Gram negativos (BGN) multirresistentes y, dentro de éstos, para *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* frente a los que no se prevé que aparezcan nuevos antibióticos en los próximos años [4]. En el momento actual, a esta lista de patógenos especialmente preocupantes hay que añadir las Enterobacterias productoras de carbapenemasas, y dentro de estas carbapenemasas destacar especialmente a la New Delhi metallo-beta-lactamasa (NDM) resistente prácticamente a todos los antibióticos existentes excepto a las polimixinas [5].

Si hablamos de *P. aeruginosa*, según datos correspondientes al reporte de 2013 de la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET), el porcentaje de resistencia combinada definida como resistencia a 3 o más de los siguientes antibióticos: piperacilina/tazobactam, ceftazidima, fluorquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos fue del 13% (CI 95% 11-16). En la figura 1 y

2 se muestra la distribución por países de la resistencia combinada y de la resistencia a carbapenémicos en los diferentes países europeos.

Figura 1: porcentaje (%) de aislados invasivos de *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia combinada (resistencia a 3 ó más de los siguientes: piperazilina/tazobactam, ceftazidima, fluorquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos) por país, 2013.

http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205

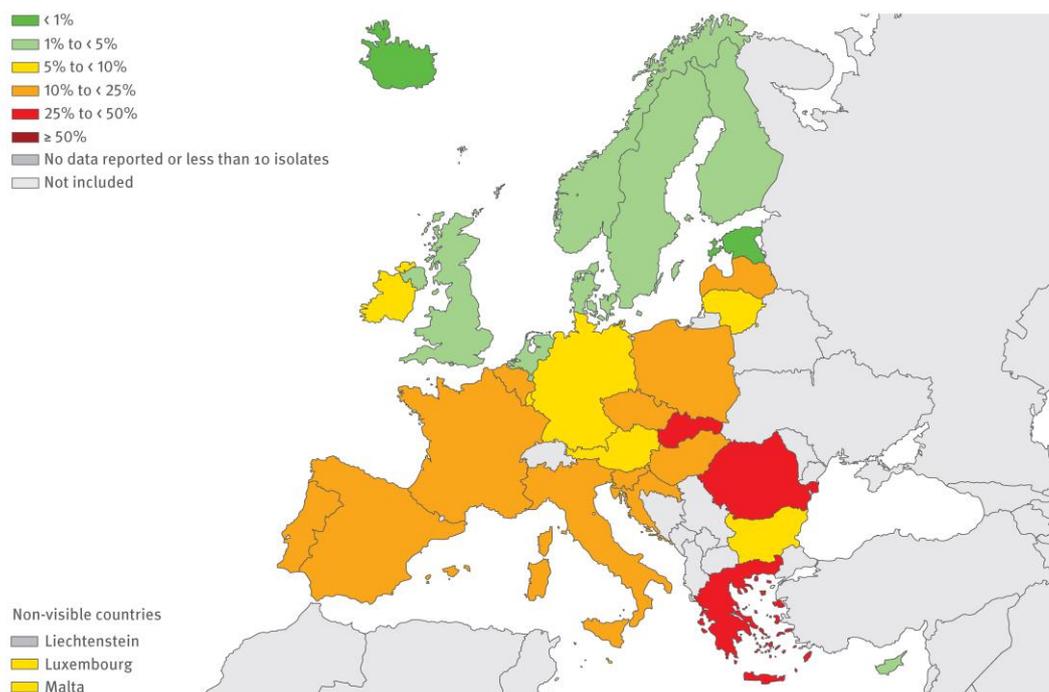
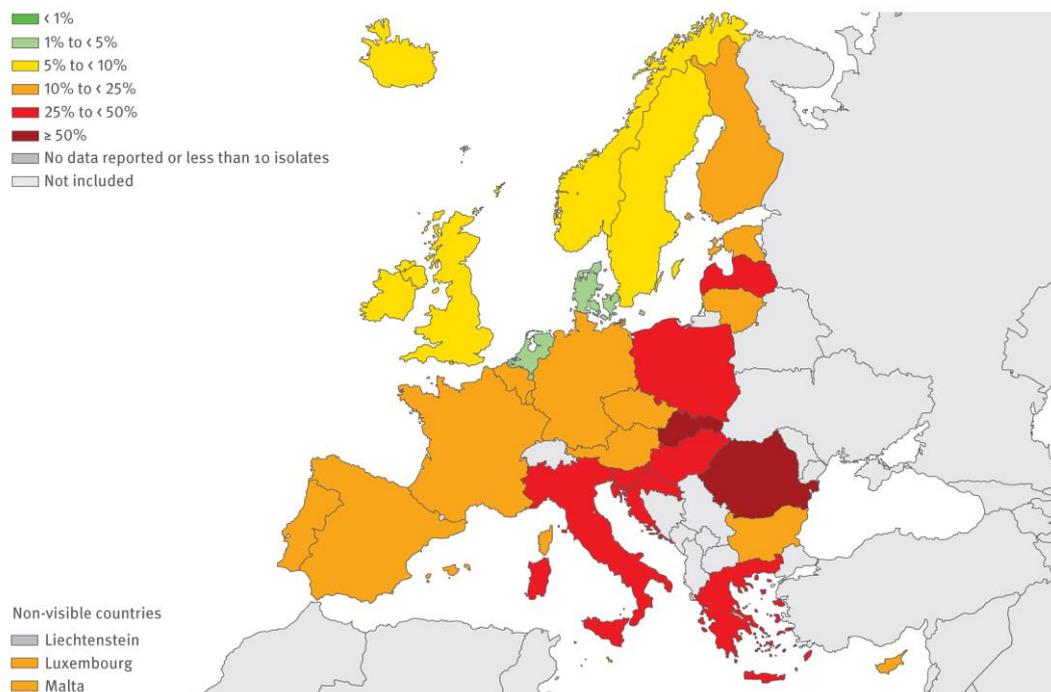


Figura 2: porcentaje (%) de aislados invasivos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos por país, 2013.

http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205



El panorama no es menos desolador para *A. baumannii*, en el que las resistencias combinadas (fluorquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos) pueden llegar a ser superiores al 80% en países como Grecia y Croacia (figura 3), ni para *K. pneumoniae*, en el que el porcentaje de resistencias a carbapenémicos puede ser superior al 50% en países como Grecia (figura 4).

Figura 3: porcentaje de aislados invasivos de *Acinetobacter baumannii* con resistencia combinada (fluorquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos) en el año 2013.

http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205

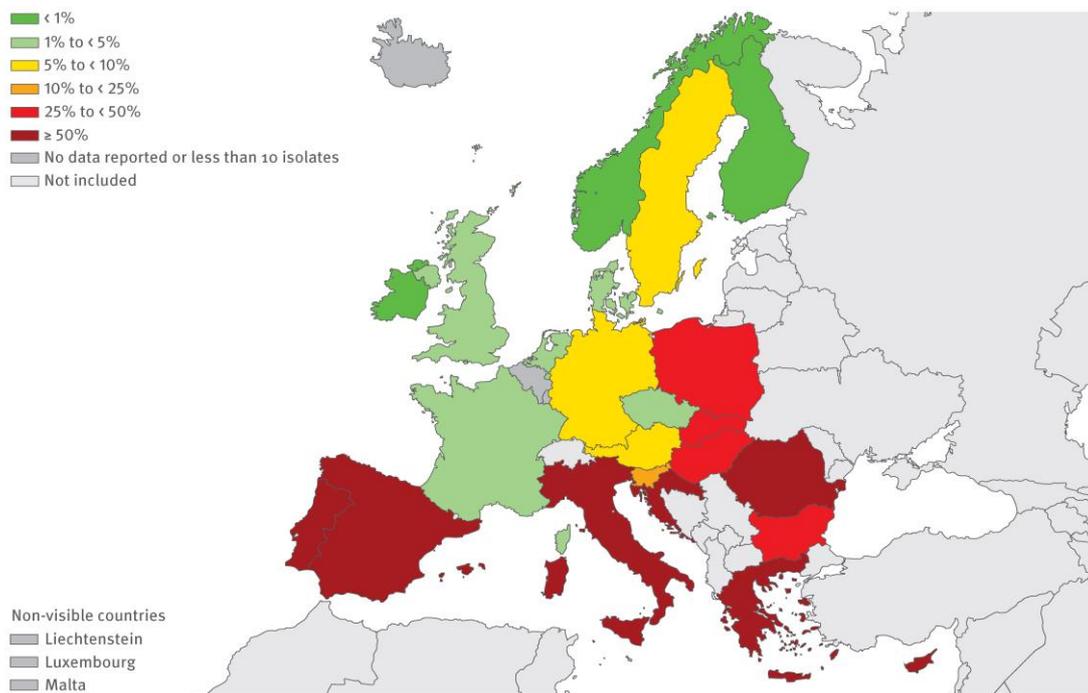
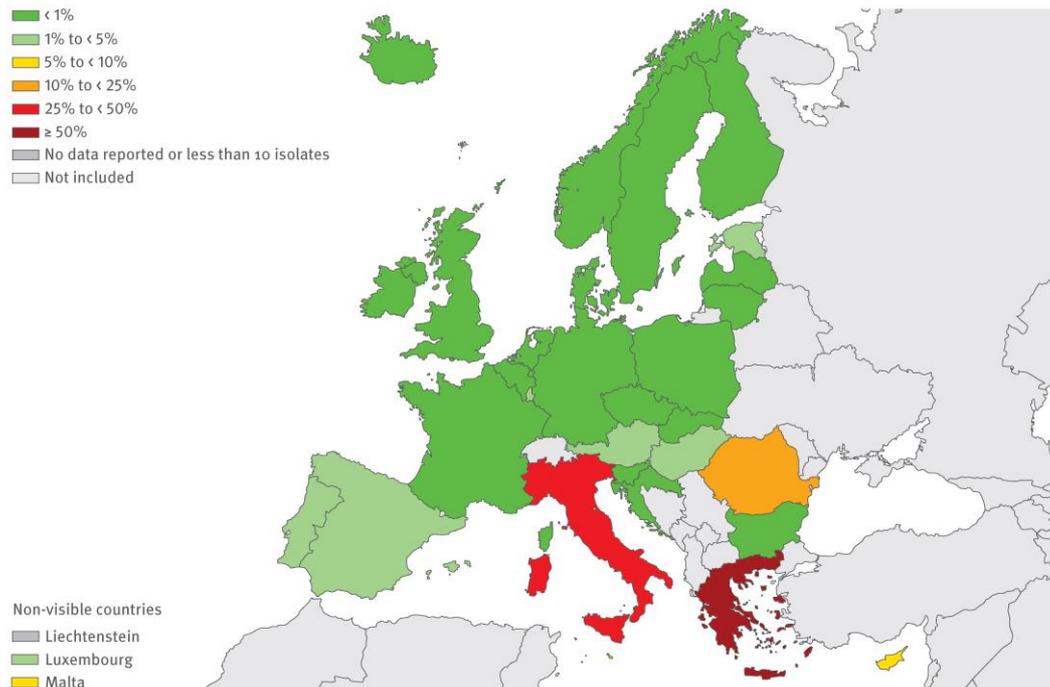


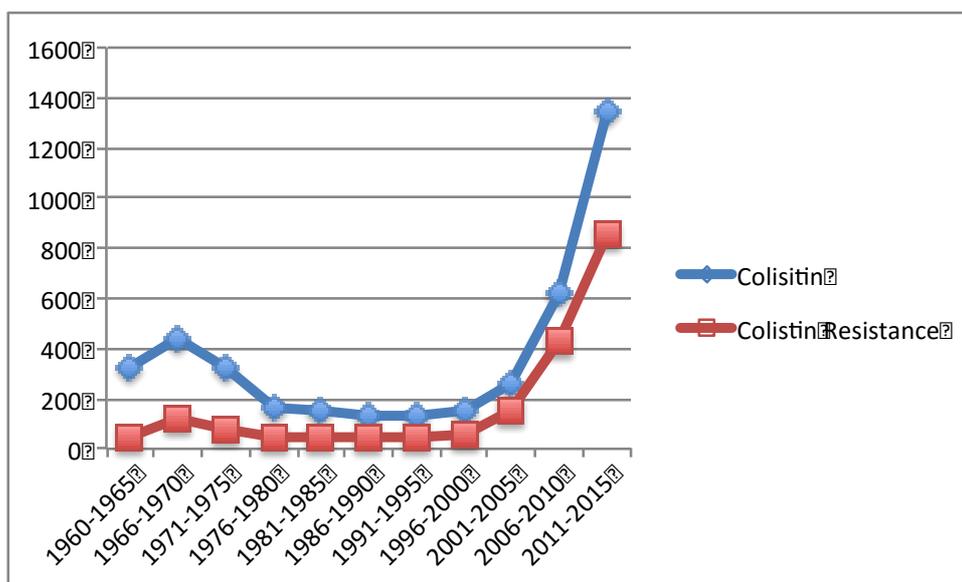
Figura 4: porcentaje (%) de aislados de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, 2013.

http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205



En este escenario, las polimixinas en general y la colistina en particular en nuestro medio, constituyen en muchas ocasiones la última opción terapéutica. La figura 5 representa el número de referencias encontradas en PubMed database desde 1960 a julio de 2015 usando los términos de búsqueda “colistina” o “resistencia a la colistina”. En la gráfica puede observarse una tendencia ascendente en el uso del término colistina, que ha sido constante y marcada desde principios del siglo 21 con un incremento global del número de publicaciones sobre la colistina en general, pero también, del número de publicaciones sobre la aparición de resistencias a este antibiótico [6].

Figura 5. Número de citas encontradas en PubMed Database desde 1960 hasta julio de 2015 usando los términos de búsqueda “colistin” o “colistin resistance”.



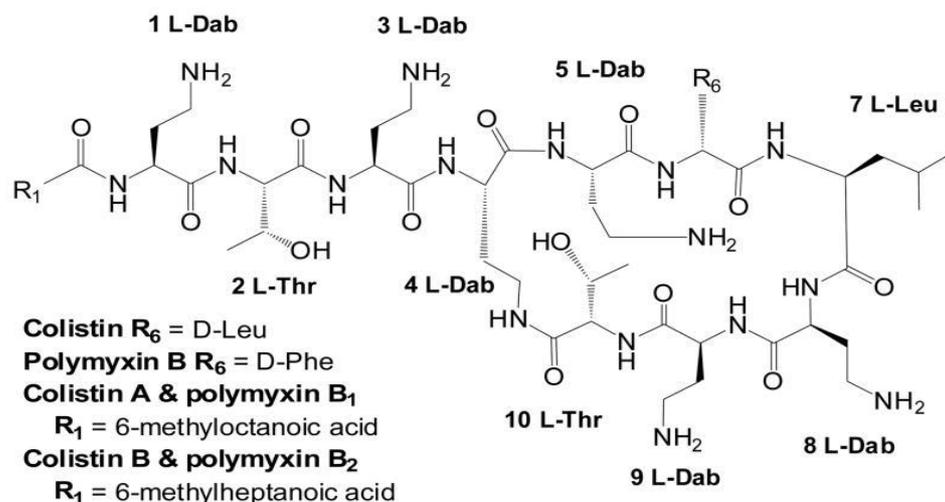
Las polimixinas son una clase de antibióticos que fue descubierta en 1947 a partir de la *Paenibacillus polymyxa*, anteriormente identificada como *Bacillus polymyxa var. colistinus*. Tanto la polimixina B como la colistina, son péptidos no ribosómicos de metabolitos secundarios producidos por la bacteria *P. polymyxa* que hicieron su aparición en la práctica clínica en los años 50 para el tratamiento de infecciones causadas por BGN. Sin embargo, pronto fueron relegadas a un segundo plano en favor de los “menos tóxicos” aminoglucósidos y otros antipseudomónicos no nefrotóxicos [7–10]. Como consecuencia de esta situación, su uso disminuyó mucho desde principios de los años setenta hasta principios de los 2000 [10,11]. En el momento actual, tal como se ha comentado previamente, su uso en la práctica clínica diaria está en aumento y podemos

decir que, en la mayoría de casos, representan la última línea de tratamiento para las infecciones provocadas por BGN multirresistentes. Todo ello, unido a la existencia de datos sobre la aparición de resistencias a las polimixinas [12,13], hace prioritario su estudio con el objetivo de optimizar su uso en la práctica clínica y evitar problemas relacionados con su efectividad, perfil de seguridad y aparición de resistencias.

Las polimixinas están compuestas por un anillo decapeptídico unido a un ácido graso. Tanto la colistina como la polimixina B son “antibióticos polipeptídicos multicomponente” con estructuras químicas muy similares y que difieren únicamente en un anillo peptídico (figura 6) [11,14,15]. Tal y como puede verse en la figura, la colistina y la polimixina B comparten una secuencia primaria similar con la única diferencia presente en el posición 6 que contiene una D-Leu en el caso de colistina y una D-Phe en la polimixina B.

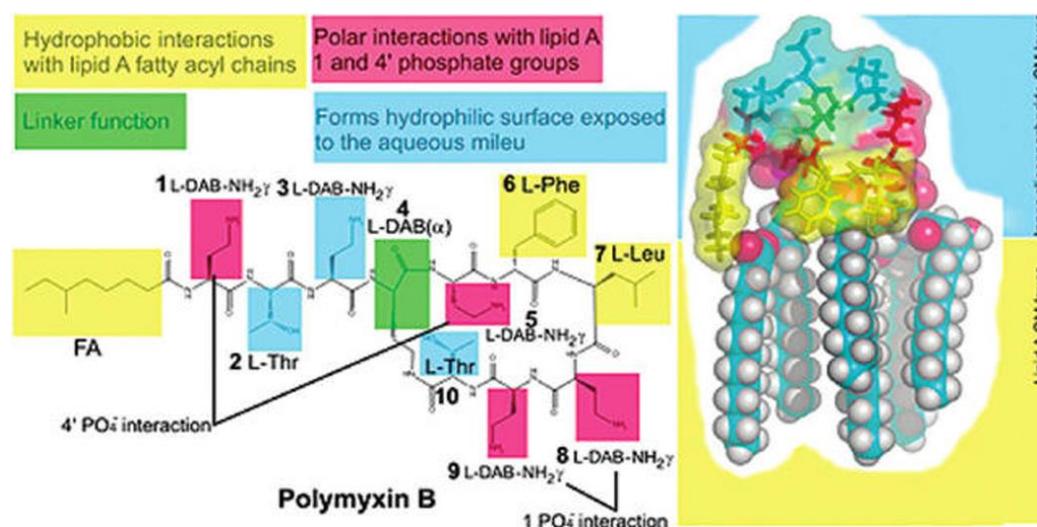
Se trata de antibióticos rápidamente bactericidas que ejercen su acción sobre el lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa de la pared celular. Es su parte catiónica (polipeptídica) la que se une al lípido A del LPS (figura 7). Esta unión genera una profunda disrupción en la pared bacteriana, incrementando su permeabilidad y originando finalmente a la lisis celular (figura 8) [15].

Figura 6: estructura de las polimixinas



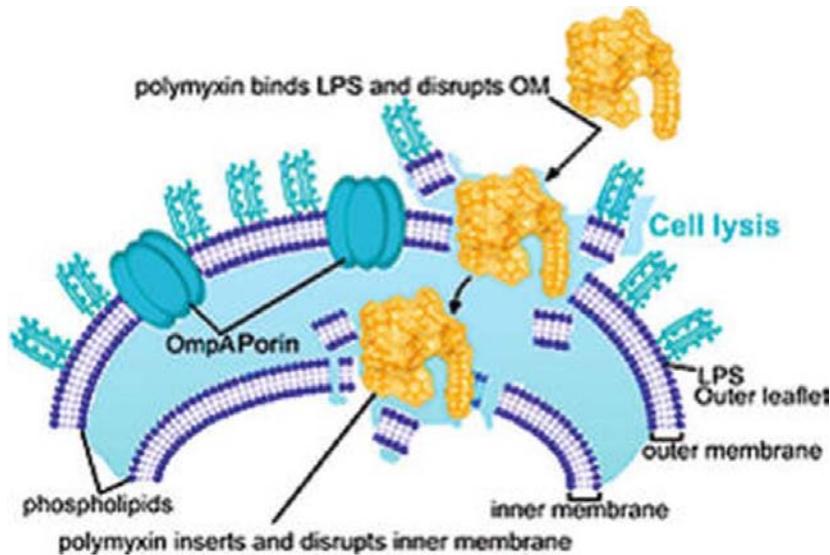
Bergen P. J., Landersdorfer C. B., Zhang J., et al. [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ‘old’ polymyxins: what is new?] *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 74 (2012) 213–223. [Fig. 1. Structures of colistin and polymyxin B. Dab = α,γ -diaminobutyric acid; Thr = threonine; Leu = leucine; Phe = phenylalanine.]; p. 214

Figura 7: unión de las polimixinas al lípido A del LPS de la membrana externa.



Velkov T, Thompson P. E., Nation R. L., Li J. [Structure-Activity Relationships of Polymyxin Antibiotics]. *J. Med. Chem.* 2010 March 11; 53(5): 1898-1916. [Figure 3. Diagram depicting putative antimicrobial action of PMB on Gram-negative bacterial outer membrane]; p. 32

Figura 8: interrupción de la pared bacteriana y lisis celular tras la unión de las polimixinas al LPS.



Velkov T, Thompson P. E., Nation R. L., Li J. [Structure-Activity Relationships of Polymyxin Antibiotics]. *J. Med. Chem.* 2010 March 11; 53(5): 1898-1916. [Figure 4. A color coded schematic diagram summarizing the key contacts involved in complex formation between PMB and the lipid A component of LPS. FA = N-terminal fatty acyl chain.]; p. 33

Las polimixinas son moléculas relativamente grandes que se absorben poco tras su administración oral [11]; por ese motivo se usa la vía endovenosa para el tratamiento de infecciones sistémicas [7-10]. Las formas parenterales y nebulizadas de colistina se administran en forma de sal sódica de colistina metanosulfonato (CMS), también conocida como colistimetato [16], con el fin de evitar la toxicidad asociada a la colistina sulfato. El CMS es un pro-fármaco inactivo y con un escaso potencial de unión a proteínas plasmáticas, que necesita la conversión in vivo a la forma activa. En el caso de la polimixina B, los productos farmacéuticos contienen su sal sulfatada y ya se administran en su forma activa.

Debido a que la aprobación de las polimixinas para su uso clínico se obtuvo en los años 50, tanto su desarrollo pre-clínico como su posterior proceso regulador no se realizaron de acuerdo a los estándares actuales. Como consecuencia de esto, y a pesar de los muchos avances realizados en los últimos años en el campo de la farmacología preclínica y clínica de las polimixinas, la información disponible en el momento actual resulta insuficiente para dar recomendaciones firmes que guíen su uso en la práctica clínica diaria [7,9,16-19].

Factores que intervienen en la forma de administrar de la colistina.

Diferentes formas de describir las dosis de colistina

Desde su reintroducción en la práctica clínica habitual, las publicaciones referentes a la colistina administrada como su forma inactiva (CMS), han arrojado datos discordantes respecto a su eficacia clínica y su seguridad. Una de las razones subyacentes es la variabilidad en las diferentes presentaciones comerciales de CMS y la forma de prescribir y expresar las dosis de CMS administradas [17].

Como se ha comentado previamente, en su administración parenteral y nebulizada la colistina no se administra en su forma activa sino en forma de CMS. El CMS es inactivo y necesita la escisión *in vivo* de sus restos metanosulfonados para convertirse en la forma activa [7,9,16,18,19]. Las dos principales formas de prescribir y dosificar la colistina, tanto en su forma parenteral como en la inhalada, están basadas en análisis microbiológicos realizados *in vitro*. La primera de estas formas, basada en el número de millones de unidades internacionales (MU) es la que se utiliza en Europa y en India (Colomycin®;

Forest Laboratories UK Limited, Dartford, United Kingdom). La segunda, basada en el número de mg de colistina base (CBA) es la utilizada en el resto de regiones del mundo incluyendo América del Norte y del Sur, el sudeste asiático y Australia (Coly-Mycin M Parenteral®; Monarch Pharmaceuticals, Inc., Bristol, TN). En los últimos años, algunas de las marcas utilizadas en Europa y en India, ya han introducido una descripción sobre los mg de CBA que contienen sus presentaciones.

Desde el punto de vista clínico y de interpretación de los resultados de los diferentes estudios publicados, es importante conocer la equivalencia entre estos dos sistemas de dosificación. Un MU es equivalente a 30 mg de CBA, que a su vez corresponde a 80 mg de CMS [7]. Por lo tanto, una cantidad determinada de mg de CBA es aproximadamente equivalente a 2,7 veces el mismo número de mg de CMS; un error en la dosificación podría llevar al paciente a un fallo renal agudo o incluso a la muerte [20].

En la tabla 1 se muestran las recomendaciones de dosis según la ficha técnica de las dos marcas junto con las recomendaciones basadas en datos farmacocinéticos (PK) de estudios recientes [21,22]. Así pues, y en base a estas recomendaciones, en un paciente de 70 kg por ejemplo, la dosis diaria recomendada de Colomycin® es de 90-180 mg de CBA (3-6 MU CMS), que es aproximadamente un 50% menos de lo que se recomendaría si se utilizase la Coly-Mycin M Parenteral® (175-350 mg CBA o 5,8-11,7 MU CMS). Debido a que tanto la eficacia como la toxicidad de la colistina son dosis dependientes, estas discrepancias en la dosificación podrían conducir, tal y como se ha comentado, a errores fatales.

Tabla 1: recomendaciones de dosis de la colistina

Fuente	Dosificación para pacientes con función renal normal	Dosis diaria para un paciente de 70 kg con un Cl_{cr}^1 de 70 ml/min (expresado en mg CBA ²)
Colomycin (ficha técnica)	<p>≤ 60 kg: 50,000 UI/kg/día divididas en 3 dosis (máximo 75,000 UI/Kg)</p> <p>> 60 kg: 1-2 millones UI (MU) tres veces al día (dosis máxima diaria 6 MU)</p>	90-180 mg/día CBA divididos en 3 dosis
Coly-Mycin M Parenteral (ficha técnica)	2,5-5 mg CBA/kg/día divididos en 2-4 dosis (dosis máxima diaria 300 mg CBA).	175-350 mg/día CBA en 2-4 dosis
Plachouras et al [21]	<p>Dosis de carga: 9-12 MU</p> <p>Dosis de mantenimiento: 4,5 MU cada 12 horas</p>	<p>Dosis de carga: 270-360 mg</p> <p>Dosis de mantenimiento: 135 mg CBA cada 12 horas</p>
Garonzik et al [22]	<p>Dosis de carga: objetivo de C_{ss} de colistina³ x 2.0 x peso ideal (kg)^a (dosis máxima 300 mg CBA)</p> <p>Dosis de mantenimiento: objetivo de C_{ss} de colistina x $([1,50 \times Cl_{cr}] + 30)$ en dos o tres dosis^b</p>	Si el objetivo de C_{ss} de colistina es de 2,5 µgr/ml: 300 mg de CBA en dosis de carga + 340 mg/día de CBA divididos en 3 dosis

¹ Cl_{cr} : aclaramiento de la creatinina; ²CBA: colistin base activity; ³ C_{ss} : concentración plasmática en el equilibrio estacionario

^aUsar el peso real si éste es menor que el peso ideal

^b Cl_{cr} calculado usando el peso real y adaptado a la superficie corporal (ml/min/1,73 m²)

Farmacopea de las polimixinas

Las polimixinas están compuestas por múltiples productos derivados de la fermentación bacteriana. En el caso de colistina, sus dos componentes principales son colistina A y colistina B. Sin embargo, en el proceso de producción del pro-fármaco CMS se produce una modificación química en la que tiene lugar una sulfometilación de uno o varios de los 5 grupos aminos. A esto hay que añadir que, aparte de la colistina propiamente dicha y de su forma completamente sulfometilada (penta), existen 30 posibles derivados

parcialmente sulfometilados de cada uno de los dos principales componentes de la colistina y de otros componentes introducidos durante el proceso de sulfometilación. Así pues, la fermentación y posterior modificación química produce una compleja mezcla de componentes [23,24] que será la responsable de que diferentes marcas y dentro de éstas los diferentes lotes, puedan tener un ratio de conversión a colistina diferente y por lo tanto que la PK del fármaco sea diferente con cada una de las distintas marcas disponibles en el mercado [23]. En un trabajo reciente que ha estudiado la PK en ratas de cuatro marcas diferentes de CMS, He et al [23] han demostrado que, aunque la composición elemental de CMS fue la misma en las cuatro marcas, la disposición de colistina *in vivo* y por lo tanto el ratio del área bajo la curva (AUC) de colistina respecto al $AUC_{0-180min}$ del CMS, fue diferente en las cuatro marcas estudiadas y que esta diferencia fue estadísticamente significativa (Tabla 2). Los resultados de este estudio tienen implicaciones importantes respecto a la interpretación de estudios farmacodinámicos (PD), farmacocinéticos y toxicodinámicos realizados con CMS en diferentes partes del mundo.

En la farmacopea de los EEUU no existen límites de calidad para los componentes de colistina [25]. Esta regulación sí que está definida en Europa [26]. Sin embargo, en ninguna de las dos regiones existe una regulación sobre los componentes del CMS. Debido a que las polimixinas en general, y la colistina en particular, tienen un estrecho margen terapéutico, la comunidad científica está presionando para que las agencias reguladoras legislen urgentemente sobre este tema.

Tabla 2: parámetros farmacocinéticos de CMS y colistina en ratas (n = 4)

Parámetros	X-GEN (USA)	Paddock (USA)	Atlantic (Thailand)	Forest (UK)
CMS				
-CL (mL/min/Kg)	8,30 ± 1,50	8,35 ± 1,05	8,33 ± 0,75	9,13 ± 0,49
- V ₂ (L/Kg)	0,36 ± 0,11	0,31 ± 0,014	0,34 ± 0,0046	0,29 ± 0,010
- t _{1/2} (min)	29,2 ± 4,24	25,9 ± 2,45	28,4 ± 4,75	21,9 ± 1,02
- AUC _{0-180 min} (mg.min/L)	3429 ± 642	3371 ± 375	3336 ± 293	3026 ± 170
Colistina				
- t _{1/2} (min) ^a	108,0 ± 57,2	68,9 ± 12,0	107,2 ± 13,5	45,3 ± 10,0
- C _{max} (mg/L)	0,49 ± 0,035	0,44 ± 0,10	0,62 ± 0,075	0,47 ± 0,053
- AUC _{0-180min} (mg.min/L)	65,4 ± 6,81	40,5 ± 10,6	77,8 ± 9,54	42,4 ± 12,0
- Ratio AUC _{0-180 de colistina vs CMS (%)^b}	2,73 ± 0,41	1,68 ± 0,35	3,29 ± 0,43	1,98 ± 0,58

^a t_{1/2} de la colistina se calculó en base a los tres últimos puntos

^b En términos molares

He H, Li J-C, Nation RL, et al. [Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats]. J. Antimicrob. Chemother. **2013**; 68:2311-7. [Table 2: Pharmacokinetic parameters of CMS and formed colistin in rats (n.4)]; p. 2315.

Información sobre el producto diversa, dispersa y anticuada

Mucha de la información que contienen las fichas técnicas del producto está anticuada. Esto es muy llamativo en el caso de la dosificación del CMS endovenoso, en el que las recomendaciones actuales están basadas en datos PK obtenidos durante décadas a partir de pruebas microbiológicas. Las discrepancias vienen dadas porque estos datos PK no provienen de la cantidad de colistina existente en plasma en un momento determinado y en un paciente concreto, sino que fueron obtenidos a partir de pruebas microbiológicas donde la colistina se seguía formando a partir del CMS presente en la muestra [7]. Así pues, los valores presentes en las fichas técnicas del producto sobreestiman la

cantidad de colistina presente “*in vivo*”. Hoy en día se dispone de datos fiables obtenidos gracias a las prácticas de monitorización terapéutica (TDM) instauradas en determinadas instituciones y realizadas mediante métodos de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) [27–29] que se han obtenido a partir de muestras procesadas de forma correcta para minimizar la conversión de CMS a colistina “*ex vivo*” [24,30]. Por tanto, la información de las fichas del producto debería ser actualizada.

Otra información que necesita ser actualizada es la información sobre los test de susceptibilidad, ya que también está basada en test realizados con CMS; actualmente ya se disponen datos sobre sensibilidad realizados con colistina [16,18]. Sin embargo, en este aspecto la comunidad científica todavía no ha determinado la manera definitiva de realizar estas pruebas y de interpretar los resultados.

Por último, y como se ha comentado previamente, los regímenes terapéuticos varían ampliamente en los diferentes países e incluso dentro de los mismos. Para empezar, a pesar de que existe evidencia científica sobre la conveniencia de utilizar dosis de carga, su utilización no es una práctica ampliamente extendida y tampoco existe una recomendación clara en cuanto a la dosis de carga a utilizar [21,22]. En lo que hace referencia a la dosis de mantenimiento, también varía ampliamente entre los diferentes países [31] y seguimos sin tener recomendaciones claras respecto a la dosis y a los intervalos inter-dosis.

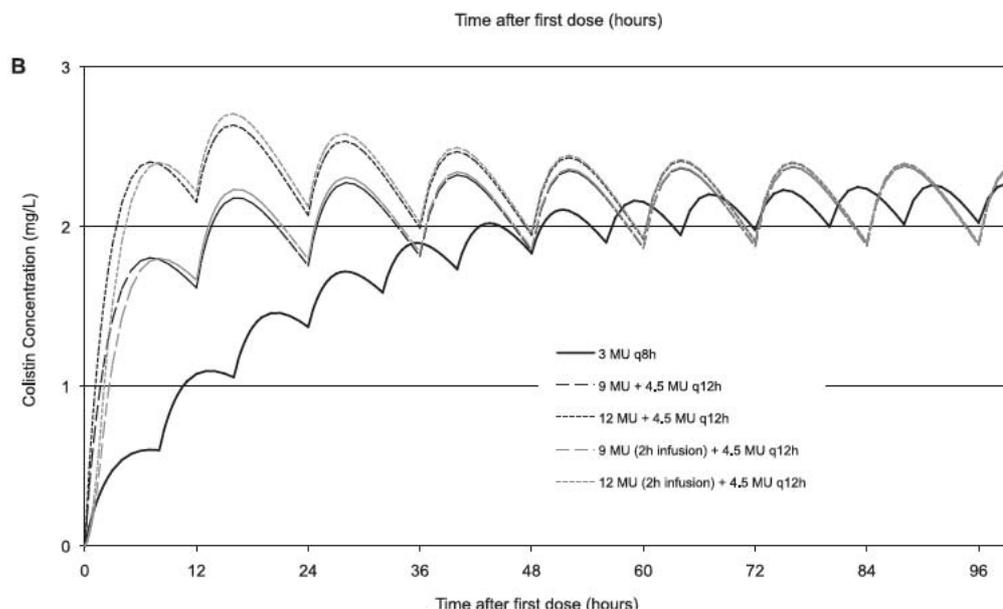
Farmacocinética de colistina y CMS

El CMS se convierte en colistina en un proceso lento e incompleto (20% de conversión en paciente con buen filtrado glomerular) que está sujeto a una gran

variabilidad interindividual [21,22,32]. Esta variabilidad en el ratio y el grado de conversión a colistina se ve también probablemente afectada por la variabilidad en la composición de los diferentes lotes de CMS [23]. Además, estudios recientes han demostrado que al inicio del tratamiento con CMS y a pesar de iniciar el tratamiento con una dosis de carga, las concentraciones de colistina en plasma aumentan de forma lenta; esto podría provocar una actividad antibacteriana insuficiente [21,22]. Plachouras realizó un estudio PK poblacional en 18 pacientes críticos con infecciones por BGN multirresistentes, y demostró que para un paciente típico, con los regímenes actuales de dosificación, las concentraciones de colistina podrían tardar 2 ó 3 días en alcanzar la fase de equilibrio estacionario o “steady-state”. Además, incluso en esta fase, los niveles podrían estar por debajo de los puntos de corte de muchas Enterobacterias y de *P. aeruginosa*, patógenos habituales en los paciente críticos. Según las predicciones del modelo desarrollado por los autores, con dosis de carga de 9 o incluso 12 MU y un régimen posterior de 4,5 MU cada 12 horas, aunque se conseguirían las mismas concentraciones en la fase de equilibrio estacionario, éstas se alcanzarían de forma más rápida (figura 9) evitando así el retraso en el inicio de un tratamiento adecuado [21]. Sin embargo, incluso utilizando este esquema de dosificación que está en el límite alto de las recomendaciones europeas, las concentraciones plasmáticas alcanzadas serían de 0,6 µg/ml con la primera dosis y 2,3 µg/ml en la fase de equilibrio estacionario. Si se tiene en cuenta que la unión del fármaco a proteínas plasmáticas es del 60%, estos números empiezan a cuestionar el punto de corte de 2 µg/ml de colistina [33]. Otro aspecto que puso de manifiesto este estudio es que la vida media de la

colistina en este grupo de pacientes fue de 14,4 horas; esto supone que sin dosis de carga, el tiempo en alcanzar el steady-state sería de aproximadamente 60 horas.

Figura 9: modelo predictivo tras administración de un régimen convencional de 3 MU/8 horas y tras regímenes con dosis de carga.



Plachouras D, Karvanen M, Friberg L. E. 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*, Aug. 2009, p. 3430–3436. [Figure 4B. Concentrations in a typical patient following the use of the current dosing regimen (3 MU as a 15-min infusion of CMS every 8 h [q8h]) and alternative dosing regimens with loading doses of 9 or 12 MU CMS as infusions of 15 min or 2 h and a maintenance dose of 4.5 MU CMS every 12 h (q12h).]; p. 3434

En el año 2011, Garonzik et al, mediante un estudio poblacional ampliaron de forma significativa los conocimientos sobre la PK de colistina [22]. Los resultados de este estudio farmacocinético, realizado en 105 pacientes críticos con un amplio rango en lo que respecta a la función renal, confirmaron los resultados del estudio de Plachouras et al [21] respecto a la necesidad de administrar dosis de carga y la dificultad para alcanzar concentraciones

plasmáticas superiores a 2,0-2,5 mg/L. Los autores demuestran en este estudio que una gran proporción de CMS es aclarado antes de su paso a colistina, que las concentraciones plasmáticas de colistina son bajas y que presentan una gran variabilidad interindividual. Otro hallazgo de este estudio es que los pacientes con cierto grado de insuficiencia renal presentan niveles plasmáticos de colistina más elevados, debido probablemente a la acumulación de CMS, su hidrólisis y el consecuente paso a colistina. Esto confirma la necesidad de realizar ajustes de dosis en los pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. Utilizando todos estos datos, los autores desarrollaron por primera vez una ecuación con base científica para calcular las dosis de carga y las dosis de mantenimiento (ver tabla 3). Sin embargo, a pesar de la fuerte base científica de estas ecuaciones, en la práctica clínica diaria se presentan varios problemas. El primero de ellos es que, para implementar esta ecuación, el clínico necesita determinar primero cuál es el objetivo de niveles plasmáticos de colistina a alcanzar en el steady-state ($C_{ss, avg}$). Los autores de este estudio, intentando alcanzar una relación riesgo/beneficio favorable, sugieren que esta concentración debe ser de 2,5 mg/L. Éste punto de corte está basado en los resultados de su estudio, en el que la media de concentración plasmática de colistina entre sus pacientes fue de 2,36 mg/L, y con estos niveles, el 48% de los pacientes sufrieron un incremento del 50% en los niveles de creatinina. Sin embargo, con concentraciones plasmáticas de 2,5 mg/L, se consiguen concentraciones de fármaco libre de 1,0 mg/L. Si nos basamos en resultados de modelos animales de infección por *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, para microorganismos con CMI de 0,5 mg/L estas concentraciones son capaces de conseguir en las curvas de letalidad descensos de 2- \log_{10} . Si la CMI fuese de 1 mg/L, la reducción sería de 1- \log_{10} . Si nos centramos en

microorganismos con CMI de 2 mg/L (actual punto de corte para considerar al microorganismo sensible), el resultado esperable todavía sería más pobre. Así pues, estos resultados ponen en entredicho la conveniencia de seguir considerando 2 mg/L como punto de corte para la sensibilidad a colistina de los BGN. En este escenario es importante señalar que en una guía de terapéutica antimicrobiana se recomienda que la $C_{ss, avg}$ sea de 3,5 mg/L [34]. Sin embargo, a la vista de los resultados de éste y otros estudios recientes, estos niveles son difíciles de alcanzar con las dosificaciones actuales y podrían resultar tóxicos. Además, la verdadera actividad bactericida del fármaco (3-log_{10}) tampoco queda garantizada con este nivel plasmático [35,36]. El segundo problema práctico es que, a pesar de las recomendaciones de la ficha técnica en EEUU, en esta ecuación no se tiene en cuenta el peso de los pacientes. En el estudio, la media de peso de los pacientes incluidos fue de 59,1 (30,0-106,4 Kg) [22] por lo que la conclusión es que se necesitan nuevos datos para asentar recomendaciones de dosis en pacientes obesos. Además, es importante señalar que, para utilizar esta ecuación, el aclaramiento de creatinina se ha calculado usando el peso real corregido por la superficie corporal. En los pacientes obesos, si se utiliza el peso real referido a la superficie corporal, el aclaramiento de creatinina será más alto que si se usa el peso ideal, y por lo tanto las dosis de CMS serán mayores (tabla 3) [33].

Otro aspecto que necesitan estudios adicionales, hace referencia al intervalo de dosificación. Garonzik et al defienden dividir la dosis diaria en 3 dosis basándose en un modelo animal en ratón que comparó tres regímenes equivalentes a dosificar una vez al día, dos veces al día y tres veces al día en humanos [37]. En este estudio se vio que las lesiones desarrolladas a nivel renal eran más severas

en el grupo que recibió una dosificación equivalente a la de una vez al día en humanos. Además, existe un estudio *in vitro* PK/PD que defiende que los regímenes de dosificación cada 8 horas disminuyen el riesgo de aparición de resistencias a colistina [38]. Así pues, y a modo de resumen, si se acepta como objetivo una $C_{ss, avg}$ de 2,5 $\mu\text{g/ml}$, parece prácticamente imposible alcanzar esta concentración en ciertas poblaciones como los pacientes obesos y los pacientes con buena función renal. Además, estas concentraciones de colistina están asociadas a un efecto bacteriostático en el caso de microorganismos con CMI de colistina entre 0,5 y 2 $\mu\text{g/ml}$. En este contexto, y a pesar de toda la información disponible en el momento actual, parece difícil dar una recomendación firme sobre cuál de los regímenes terapéuticos disponibles puede ser más eficaz en el tratamiento de infecciones graves por BGN multirresistentes.

Actualmente sabemos que la principal vía de aclaramiento del CMS es la vía urinaria y que, durante este proceso, existe paso de CMS a colistina. En el plano teórico, esto supone que los niveles de colistina en la vía urinaria podrían ser más altos que los existentes en plasma. Aunque esto hace que el potencial riesgo de nefrotoxicidad sea alto, también permite abrir una nueva vía de investigación sobre sus posibles ventajas y sobre un posible cambio en la dosificación en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias.

Tabla 3: impacto del uso de la fórmula de Cockcroft-Gault utilizando el peso ideal o el peso real referido a la superficie corporal en el cálculo del aclaramiento de creatinina y como consecuencia en el cálculo de la dosis de mantenimiento de colistina en un paciente hipotético^a.

Peso usado	Cockcroft-Gault	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento recomendada (mg de CBA/día)
Peso ideal (IBW)	$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{IBW}}{72 \times \text{Scr}}$	53	273
Peso actual (TBW) corregido por superficie corporal (BSA)	$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{TBW} \times 1,73}{72 \times \text{Scr} \times \text{BSA}}$	70	338

BSA: superficie corporal; CBA: colistina base; IBW: peso ideal; Scr: aclaramiento de creatinina; TBW: peso total

^aCaracterísticas del paciente: varón de 54 años; altura = 67 pulgadas; peso = 128 Kg; IBW = 66,1 kg; Scr =1,5 mg/dl; BSA = 2,45 m²; CMI = 1 µg/ml; target de niveles plasmáticos de colistina 2,5 µg/ml.

Pruebas de sensibilidad y puntos de corte

El método de referencia reconocido internacionalmente para realizar los test de sensibilidad de las bacterias a los antimicrobianos es la microdilución en caldo (ISO 20776-1) [39]. Sin embargo, en el momento en que esta normativa fue publicada no existían dudas ni cuestiones respecto a las polimixinas, a excepción de la falta de concordancia entre las concentraciones mínimas inhibitorias (MICs) cuando éstas se determinaban por microdilución o difusión en disco. A partir de aquí, varias investigaciones identificaron el problema de la adherencia de la colistina y la polimixina B al plástico y a otros materiales [40]. Tal y como se ha sugerido para otros agentes altamente adheribles como oritavancina [41] y dalbavancina [42], el problema podría minimizarse usando un surfactante como el polisorbato 80 [43,44]. Sin embargo, los datos disponibles hasta el momento no tienen la suficiente consistencia para apoyar el uso de polisorbato 80 en la rutina habitual del laboratorio. Además, el método de referencia debería ser estandarizado antes de realizar más avances en los test de sensibilidad y en estudios farmacodinámicos (PD). En el momento actual, las características del método de referencia y los puntos de corte están siendo evaluados de forma conjunta por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Hasta que exista un consenso internacional tanto en el test de referencia como en los puntos de corte, se recomienda utilizar las recomendaciones y puntos de corte del EUCAST ($MIC \leq 2 \text{ mg/L}$).

Monitorización terapéutica de colistina en la práctica clínica

La colistina es un antibiótico concentración dependiente. Tiene un estrecho margen terapéutico, siendo la toxicidad renal su efecto secundario más importante [18,19]. Esto, unido al hecho de que existe una gran variabilidad interindividual para una misma dosis de CMS y una determinada función renal - aunque el paciente se encuentre en la fase de equilibrio estacionario - , hacen que la TDM sea una opción muy atractiva para maximizar el efecto bactericida, disminuir la aparición de toxicidad y evitar la aparición de resistencias.

En base a estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos [21,22,45] y a investigaciones que sugieren que la probabilidad de descenso de GFR en pacientes con función renal normal aumenta con concentraciones plasmáticas de colistina superiores a 2,5 mg/L (datos no publicados, A Forrest, University at Buffalo, Buffalo, NY, USA) [46], una concentración plasmática en la fase de equilibrio estacionario de 2 mg/L parecería un objetivo razonable. Sin embargo, ya se ha comentado que con estas CMI el efecto conseguido es bacteriostático más que bactericida. No obstante, en el momento actual desconocemos el impacto de la utilización de dosis más altas y regímenes más agresivos, y tampoco los objetivos PK/PD en los diferentes tipos de infección están bien definidos. En este contexto, se recomienda que, en los casos en los que no sea posible alcanzar concentraciones plasmáticas de 2 mg/L (generalmente, pacientes con GFR elevado), o en los casos en que la MIC del microorganismo sea superior a 0,5-1 mg/L, se valore la administración de un tratamiento combinado de colistina con otros antimicrobianos [22,46].

Así pues, tanto desde el punto de vista de la eficacia clínica como de la prevención de la nefrotoxicidad, la incorporación de la TDM en la práctica clínica diaria es un planteamiento muy atractivo a evaluar en estudios clínicos prospectivos.

¿Cuáles son las lagunas actuales en el conocimiento de las colistina?

Monitorización de niveles plasmáticos en la práctica clínica diaria

Este es uno de los puntos, que tal y como se ha comentado en el apartado anterior, necesita ser estudiado y posicionado en la práctica clínica diaria.

Esta necesidad nace de los datos aportados por publicaciones recientes, en las que las concentraciones máximas de colistina (C_{max}) en la fase de equilibrio estacionario no suelen superar los 2 mg/L. Esto supone que para el tratamiento de microorganismos con una MIC de 2 mg/L como es el caso de la *P. aeruginosa*, las concentraciones plasmáticas de colistina alcanzadas con dosis de 240 mg/CMS ev cada 8 horas, son subóptimas [21,47]. A esto hay que añadir además, que la fase de equilibrio estacionario se alcanzaría después de 48 horas de tratamiento [47]. En otro estudio poblacional ya citado previamente, Plachouras et al [21] demostraron que con una dosis de carga de 9 ó 12 millones de IU de CMS en infusión de 15 minutos o 2 horas seguida de una dosis de mantenimiento de 4,5 millones de IU de CMS cada 12 horas, se podría alcanzar en < 12 horas concentraciones plasmáticas superiores a las alcanzadas con el régimen habitual de 3 millones IU cada 8 horas. Daikos et al. también estudiaron la farmacocinética de tres regímenes diferentes de CMS y posteriormente evaluaron el poder bactericida del suero con una cepa de *P. aeruginosa* con una

MIC de 1 mg/L . Los regímenes estudiados fueron: 3 millones IU cada 8 horas, 4,5 millones IU cada 12 horas y 9 millones IU cada 24 horas. Con estas pautas se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 3,34, 2,98, y 5,63 mg/L respectivamente. Respecto al poder bactericida del suero, se demostró que todos los sueros que tenían concentraciones de colistina > 4 mg/L eliminaban la *P. aeruginosa*, mientras que sólo el 40% de los sueros que contenían colistina a concentraciones < 4 mg/L, eran capaces de erradicarla [48]. Aunque estos estudios han aportado mucha información nueva sobre la farmacocinética de la colistina, existen pocos estudios clínicos que evalúen la eficacia y la posible toxicidad de estos nuevos regímenes.

Si pasamos a la clínica, en el año 2011 Garonzik et al [22] mediante su estudio poblacional confirmaron los resultados del estudio de Plachouras et al [21] respecto a la necesidad de administrar dosis de carga y la dificultad para alcanzar concentraciones plasmáticas superiores a 2,0-2,5 mg/L. De hecho, la concentración plasmática media de los pacientes incluidos en este estudio fue de 2,36 mg/L. Basándose en los resultados de su estudio, los autores proponen alcanzar concentraciones plasmáticas de 2,5 mg/L para el tratamiento de infecciones graves por BGN. Sin embargo, con estos niveles que como se ha comentado previamente sólo tendrían un efecto bacteriostático para muchas de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas en la práctica diaria, el 48% de los pacientes sufrieron un incremento del 50% en los niveles de creatinina plasmática. En otro estudio farmacocinético realizado en pacientes críticos, Karnik et al. observaron que con dosis de 2 millones de IU cada 8 horas, el cociente C_{max}/MIC que alcanzaban los pacientes con infecciones por *Acinetobacter* spp. era de 26,3

(0,9-64,9). Sin embargo, en el caso de la *P. aeruginosa*, este cociente fue de 3,82 (2,3-10,9) [49].

En este contexto clínico, la TDM es uno de los temas a estudiar en futuros estudios clínicos prospectivos. Su misión sería conseguir alcanzar el máximo beneficio clínico en términos de erradicación del microorganismo mientras se logra minimizar los efectos adversos sobretodo a nivel de toxicidad renal.

Mecanismo de acción, mecanismos de resistencia y nefrotoxicidad

El mecanismo de acción de las polimixinas, ha sido estudiado principalmente con polimixina B (PMB).

La diana de actuación inicial de las polimixinas es el LPS de la membrana externa de los BGN. Las polimixinas ejercen su acción aumentando la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias debido a una interacción directa con el lípido A del LPS. Esta selectividad en su lugar de unión a la bacteria hace que su espectro de acción esté exclusivamente limitado a los BGN. El análisis tridimensional del complejo PMB-LPS, muestra que la molécula de PMB se pliega de tal forma que sus dominios hidrofóbicos y polar, se sitúan en dos caras diferentes confiriendo a las polimixinas su naturaleza anfipática. El mecanismo general de acción de los péptidos anfipáticos antimicrobianos, implica la interacción de la parte polarizada del péptido con la parte polarizada del lípido A, mientras que la parte lipofílica se inserta en la parte hidrofóbica de la membrana externa [15]. Es la carga positiva de las polimixinas la que permite su acumulación en la parte aniónica de la membrana externa. Esta interacción electrostática entre la parte positiva de las polimixinas y la negativa del lípido A, se cree que es la responsable del desplazamiento de cationes divalentes (Ca^{2+} y

Mg²⁺) que normalmente funcionan para cerrar y estabilizar el LPS de la membrana externa. Esta primera interacción, temporalmente estabiliza el complejo. La inserción la cadena de ácidos grasos de la PMB o del dominio hidrofóbico de la colistina al LPS, actúa debilitando la compleja organización del lípido A, causando una expansión de la membrana externa. El hecho de que la interacción de la PMB nonapeptídica (PMB menos el extremo N-terminal de la cadena de ácidos grasos) no tenga actividad antimicrobiana, pone de manifiesto la importancia de ambos dominios (hidrofílico e hidrofóbico) en el mecanismo de acción de las polimixinas. Tras esta primera interacción, las polimixinas se insertan y rompen la integridad física de la bicapa de fosfolípidos de la membrana interna. Este modelo general de mecanismo de acción, aunque parcialmente especulativo, es el que está consensuado y se presenta en la literatura [14,15].

Respecto a los mecanismos de resistencia de las polimixinas, muchos de ellos se basan en modificaciones en la composición del lípido A que van a llevar a la reducción de la interacción electrostática inicial.

En algunas especies bacterianas, la resistencia a los péptidos catiónicos antimicrobianos (CAP) está mediada por el sistema regulador PhoP-PhoQ [50-54]. Este sistema está muy bien caracterizado en *Salmonella enterica* donde actúa como regulador de su virulencia y sirve también para evadir la acción de los CAP. Este sistema regulador actúa en condiciones de bajas concentraciones de Mg²⁺ que llevarían a una desestabilización de la membrana externa y también se activa bajo concentraciones subóptimas de CAP. Su activación lleva a la activación del sistema PmrA-PmrB que confiere resistencia mediante la activación de genes que codifican enzimas necesarios para la modificación de la

composición del lípido A [51,54]. Esta modificación servirá para disminuir la carga negativa neta y reduce la repulsión entre las moléculas cercanas de LPS reforzando de esta manera el ensamblaje de la membrana externa [15]. El sistema PmrA-PmrB, también puede ser activado directamente por los CAPs sin mediación del sistema PhoP-PhoQ [55].

La toxicidad inducida por polimixinas se asocia a cambios en la morfología mitocondrial y en el potencial de membrana, y en la apoptosis de las células tubulares [56]. Sin embargo todavía existen muchas dudas sobre el mecanismo de producción de nefrotoxicidad por parte de las polimixinas. Este conocimiento sería necesario para realizar estudios preclínicos y translacionales que pudiesen aportar la manera de mitigar los efectos nefrotóxicos de las polimixinas.

Cualquier avance en alguno de estos tres campos (mecanismo de acción, mecanismo de resistencia y nefrotoxicidad), será importante para avanzar hacia el desarrollo de “polimixinas de nueva generación” con mayor actividad antimicrobiana y menor capacidad de generar efectos secundarios.

Estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales

Aunque ya se dispone de estudios poblacionales sobre la PK de colistina [21,22,45], algunos grupos de poblaciones especiales no están bien representados.

Población pediátrica

Aunque existen pocos estudios que evalúen la eficacia y la seguridad de la colistina en neonatos y pacientes pediátricos, los resultados son prometedores y muestran unas tasas de respuesta clínica que se sitúa entre el 53-87,5% [57].

Respecto a la toxicidad, en una revisión reciente realizada en niños con fibrosis quística la tasa de nefrotoxicidad se sitúa en torno al 2,7% [58]. Sin embargo, todos estos estudios están hechos utilizando bajas dosis de colistina (50.000-225.000 UI/kg) y no existen datos sobre eficacia y toxicidad con el uso de dosis más altas [57].

Pacientes quemados

Debido a la alta incidencia de infecciones por BGN, la colistina se ha convertido en un fármaco de amplio uso en este grupo de pacientes. La tasa de curación clínica en pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* y por *A. baumannii*, se sitúa en torno al 69-98% [57]. Respecto a la nefrotoxicidad, varios estudios han demostrado que colistina es una opción segura en el tratamiento de este grupo de pacientes [59,60]. Sin embargo, los datos disponibles a día de hoy son limitados y se necesitan más estudios que aporten datos sobre este grupo de población que frecuentemente presenta disfunciones orgánicas, alteración de su volumen de distribución y polifarmacia.

Pacientes críticos con insuficiencia renal crónica

Se trata de un grupo de población especialmente crítico debido al metabolismo del CMS.

En un estudio caso control, se detectaron las mismas tasas de erradicación microbiológica y de mortalidad en pacientes con y sin insuficiencia renal crónica tratados con colistina. Además, la mortalidad fue similar en pacientes con y sin nefrotoxicidad inducida por la colistina. La dosis diaria y el uso de fármacos u otros agentes nefrotóxicos tampoco influyó en la nefrotoxicidad. Los autores de

este estudio concluyen que el uso de colistina ajustada a la función renal del paciente, es segura en este grupo de población [61].

La terapia renal sustitutiva incrementa el aclaramiento de la colistina. En este contexto los datos farmacocinéticos disponibles, indican que se necesita una dosis de carga de 10 millones de IU y una dosis de mantenimiento de 5-6,3 millones de IU para obtener unas concentraciones plasmáticas de 2,5 mg/L en paciente en diálisis peritoneal continua [62]. Sin embargo, no existen estudios clínicos que apoyen estos datos.

En pacientes con hemofiltración venovenosa continúa, los datos farmacocinéticos procedentes de 5 pacientes que recibieron CMS d dosis de 2 millones de IU cada 8 horas, demuestran que el aclaramiento de CMS es similar al de los voluntarios sanos y que por lo tanto, no hace falta modificar la dosis de CMS en este grupo de población [63].

Los datos disponibles en pacientes en hemodiálisis demuestran que debido a la absorción y la cinética del CMS en este grupo de pacientes, la sesión de HD debería realizarse al final del intervalo de dosificación del CMS y que al finalizar la sesión debería administrarse una dosis complementaria de CMS. Así, para conseguir unas concentraciones plasmáticas de 2-2,5 mg/L se necesitaría una dosis de carga de 10 millones de IU seguida de 2,5 millones de UI en los días en los que no haya sesión de HD y una dosis complementaria de 800.000 IU después de la sesión [62,64]. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para confirmar estos datos.

Pacientes con cáncer

Aunque los datos disponibles en el momento actual sugieren que se trata de un tratamiento eficaz y seguro, estos resultados están limitados por el tamaño de la muestra y por lo tanto hacen falta más estudios clínicos. Mientras tanto, se recomienda tener especial precaución en este grupo de población que frecuentemente están sometidos a tratamientos con otros agentes nefrotóxicos [57].

Pacientes obesos

En este grupo de población, la discusión se centra en el uso del peso ideal o del peso real en el cálculo de la dosis. Aunque algunos autores recomiendan el uso del peso ideal, algunos críticos defienden que con esta estrategia se puede infradosificar y por lo tanto abogan por el uso del peso real [57].

En un estudio reciente, los autores evaluaron la incidencia de nefrotoxicidad asociada a la colistina en pacientes con sobrepeso y obesidad. Los autores demostraron que un 50% de pacientes obesos (sobre todo los que tenían un índice de masa corporal $> 31,5 \text{ Kg/m}^2$) desarrollaron nefrotoxicidad. En otro estudio similar, la tasa de nefrotoxicidad entre los pacientes que recibieron colistina según su peso real fue del 33% [65]. Por todo esto, en el caso de los pacientes con sobrepeso/obesidad, se recomienda a los clínicos calcular la dosis en base al peso ideal para así minimizar el riesgo de nefrotoxicidad asociada a la colistina [57].

Monoterapia vs terapia combinada

Como se ha comentado previamente, para algunos pacientes es imposible alcanzar concentraciones plasmáticas consideradas adecuadas con las actuales recomendaciones de dosis. Además, la monoterapia con colistina es poco efectiva para pacientes con infecciones por patógenos con MICs cercanas al punto de corte [22].

Aunque algunos estudios preclínicos y clínicos (mayoritariamente conducidos de forma empírica) han investigado combinaciones con polimixinas [18,66], los mecanismos por los que estas combinaciones han llegado a funcionar son desconocidos. Además, estos estudios son mayoritariamente retrospectivos, con pocos pacientes y sin controles adecuados [66–68]. En este sentido, son necesarios estudios preclínicos que puedan evaluar en modelos de infección in vitro [69] cuales son las combinaciones de antibióticos que comporten una mayor eficacia clínica con un menor riesgo de desarrollo de resistencias. Estas investigaciones deberán ser trasladadas y evaluadas posteriormente en la clínica.

Así pues, el beneficio de la terapia combinada frente a la monoterapia necesita ser mejor investigado en nuevos estudios prospectivos, aleatorizados y controlados. Además, estos estudios deberían ser realizados con la dosis correcta de colistina que en estos momentos no acaba de estar clara.

Actualmente, se están llevando a cabo tres estudios prospectivos, aleatorizados y controlados (uno en varios países europeos, otro en USA (NCT01732250 y NCT01597973 en ClinicalTrials.gov) y otro en España (EudraCT: 2013-005583-25) con el objetivo de valorar la actividad de colistina en combinación con un

carbapenem, vs colistina en monoterapia. Mientras se esperan los resultados de estos estudios, es importante en esta época de incremento constante de las resistencias, que los clínicos seamos consecuentes con nuestras decisiones del día a día y que nuestros tratamientos combinados hasta ahora “casi empíricos” no vayan en detrimento del fármaco acompañante que generalmente es un carbapenémico.

Colistina nebulizada

Para la administración en aerosol, se pueden utilizar las dos formas de colistina (sulfato de colistina y CMS). En ocasiones se emplea la misma formulación de CMS que se usa para su administración ev. El procedimiento consiste en mezclar el contenido del vial en 4-6 ml de suero salino para su administración a través del nebulizador. Sin embargo, esta práctica no está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) al haberse relacionado con un caso de muerte en un paciente con fibrosis quística (Information for Healthcare Professionals: Colistimethate (marketed as Coly-Mycin M and generic products). Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. www.fda.gov).

En el caso concreto de España, existen en el mercado algunas especialidades farmacéuticas que incluyen formulaciones específicas de CMS en polvo preparado tanto para su administración intravenosa como nebulizada (<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>). Sin embargo, y en base a la información procedente de la FDA comentada anteriormente, es preferible utilizar las especialidades formuladas específicamente para su administración inhalada, como es el caso de Promixin®.

Recientemente se ha incorporado al mercado español la especialidad Colobreathe®, una nueva formulación de CMS para inhalación en forma de cápsulas duras con el fin de mejorar la farmacocinética y tolerabilidad de esta molécula.

Existen estudios clínicos sobre el beneficio del tratamiento local en el caso de las neumonías [70–73]. Además, un estudio reciente ha demostrado que, comparado con la administración de CMS endovenoso, la administración de CMS nebulizado se acompaña de concentraciones de colistina más altas en esputo [74]. Este hecho también ha sido demostrado en estudios preclínicos en los que se ha visto que la administración de CMS en la vía respiratoria, resulta en concentraciones más altas de colistina en el líquido de revestimiento epitelial pulmonar [75].

En este contexto, también son necesarios más estudios clínicos que evalúen el papel de las polimixinas nebulizadas de cara a maximizar su efecto a nivel local, disminuyendo su toxicidad sistémica. Para ello también será necesario adaptar los sistemas de nebulización [76].

Control y manejo de la nefrotoxicidad

Son necesarios más estudios en el campo de la nefrotoxicidad para intentar mitigar los efectos nocivos de las polimixinas sobre el riñón. En este sentido, habrá que optimizar el manejo de las dosis ajustándolas a la función renal de los pacientes y valorar el empleo de nuevas sustancias o moléculas que actúen como nefroprotectores [77–79], mientras que permitan utilizar las dosis que se consideren adecuadas para garantizar unos niveles plasmáticos efectivos.

Programas de optimización del uso de antibióticos

Dado que en el presente trabajo se ha comentado la problemática de la necesidad de recurrir a antibióticos de última línea [9,18,19,80,81], son necesarios programas adecuados para su uso y control [82–84]. Así pues, es necesario el desarrollo de programas de control de infección y de optimización del uso de antibióticos que ayuden a prevenir el desarrollo y la diseminación de cepas con resistencia a las polimixinas. Dada la magnitud del problema, estas estrategias deben ser consideradas tanto a nivel institucional como a nivel de salud pública.

HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

La información disponible sobre el fármaco colistina y su pro-fármaco CMS, es insuficiente para asegurar que los regímenes utilizados en la práctica clínica habitual sean adecuados, tanto desde el punto de vista de eficacia como de toxicidad.

Actualmente, colistina es el fármaco de primera elección para el tratamiento de infecciones causadas por determinados BGN extremadamente resistentes; de hecho, cada vez con mayor frecuencia es el único antimicrobiano disponible.

Con estas premisas se plantean las siguientes hipótesis:

- Los niveles plasmáticos de colistina podrían correlacionarse con la nefrotoxicidad.
- Los niveles plasmáticos de colistina podrían correlacionarse con la eficacia clínica del fármaco.
- La monitorización de los niveles plasmáticos de colistina (TDM) puede utilizarse en un futuro próximo para monitorizar el tratamiento de los pacientes con infecciones por BGN multirresistentes tratados con colistina, con la intención de maximizar su eficacia clínica al mismo tiempo que se minimiza el riesgo de nefrotoxicidad.

Objetivos

El objetivo global de este trabajo es analizar el impacto que podría tener la monitorización de los niveles plasmáticos de colistina en la práctica clínica diaria, centrándonos sobretodo en el desarrollo de nefrotoxicidad y en la eficacia clínica en los pacientes con infecciones por BGN multirresistentes tratados con CMS.

Para ello se plantearon tres trabajos de investigación con los siguientes objetivos:

- Analizar la posible relación entre los niveles plasmáticos de colistina y la aparición de nefrotoxicidad.
- Analizar la posible relación existente entre los niveles plasmáticos de colistina y la eficacia del fármaco incluyendo mortalidad.
- Analizar el impacto que puede tener en la práctica clínica diaria (aparición de nefrotoxicidad y eficacia clínica) la monitorización terapéutica de la colistina.

MATERIAL Y MÉTODOS

La siguiente sección se va a estructurar en tres apartados, según los objetivos planteados en la sección anterior.

Los niveles plasmáticos de colistina pueden correlacionarse con la nefrotoxicidad.

Diseño y población a estudio

Para el estudio de este objetivo se planteó un estudio prospectivo observacional que se lleva a cabo en el Hospital del Mar. El Hospital del Mar, es un hospital universitario de 400 camas de pacientes agudos ubicado en la ciudad de Barcelona.

La identificación de los posibles pacientes se llevó a cabo mediante un sistema de alerta del Servicio de Farmacia. Mediante dicho sistema se obtiene la identificación de los pacientes que están recibiendo tratamiento con CMS debido a infecciones por BGN multirresistentes. Desde enero de 2010 a junio de 2011, todos los pacientes mayores de 18 años que recibieron CMS durante más de 4 días fueron seleccionados para ser incluidos en el estudio. Los pacientes eran excluidos directamente si se encontraban en terapia renal sustitutiva (TRS) antes de iniciar el tratamiento con CMS.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital del Mar (Comité Ètic de Investigació Clínica del Parc de Salut MAR). Para ser incluidos en el estudio, los pacientes o sus representantes legales, tenían firmar el consentimiento informado.

Objetivo

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de nefrotoxicidad en pacientes tratados con CMS y estudiar los potenciales factores de riesgo incluyendo los niveles plasmáticos de colistina.

Administración de colistina

El CMS utilizado durante este período, se dosificó en millones de unidades internacionales (UI) a lo largo del estudio. El fármaco se administró vía endovenosa diluido en 100 mL de suero salino y la infusión tenía una duración de 30 minutos. La fórmula utilizada pertenece a GES Genéricos Españoles y cada vial contiene 80 mg de CMS (equivale a 1 millón de UI de CMS). La selección de la dosis fue a criterio de los médicos responsables. A pesar de que la selección de dosis suele basarse en la función renal del paciente y de que se realizan ajustes de dosis en base a cambios en la función renal del paciente, las dosis de CMS oscilaron entre 1 y 3 millones de UI cada 8 horas (3-9 millones UI al día). Los ajustes de dosis en base a la función renal que constan en ficha técnica del producto son los siguientes: $\text{GFR} \geq 76 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, 4-6 millones de UI diarias repartidas en 3 dosis; $\text{GFR } 40\text{-}75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, 2-3 millones de UI al día repartidas en 2 dosis; $\text{GFR } 25\text{-}40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, 1,5-2 millones UI diarias divididas en 1 ó 2 dosis y; $\text{GFR} < 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, 0,6-1 millón de UI al día cada 36 horas. A pesar de esto, los ajustes de dosis en base a la función renal no fueron uniformes y cada médico basó estos ajustes en diferentes manuales de uso clínico.

Variables recogidas y valoración de la nefrotoxicidad

Se recogieron datos sobre niveles de creatinina y GFR en el momento basal (inicio del tratamiento), a día 7 y al final del tratamiento. Se eligieron estas fechas porque, mientras dura el tratamiento con CMS, todos los pacientes tienen al menos una analítica semanal y una al final del tratamiento. Para la determinación del GFR se utilizó la fórmula abreviada de la Modification of Diet in the Renal Disease Equation (MDRD-4) [85]. Se definió insuficiencia renal basal cuando el GFR era $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ durante tres meses o más. Los pacientes con creatinina $> 1,4 \text{ mg/dL}$ o $\text{GFR} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en el momento del ingreso y sin historia previa de insuficiencia renal crónica, se consideraron pacientes con insuficiencia renal aguda. Para la clasificación de la insuficiencia renal aguda (IRA) durante el tratamiento con colistina, se utilizaron los criterios de RIFLE (tabla 4) [86]. Los criterios debían verificarse con una segunda analítica separada al menos 24 horas de la primera. Estos cambios debían darse después de ≥ 4 días de tratamiento con CMS.

Tabla 4: definición de los criterios de RIFLE para la clasificación de la IRA

Categoría	Definición
Risk (R)	Incremento del nivel de creatinina x 1,5 o descenso del GFR $> 25\%$
Injury (I)	Incremento del nivel de creatinina x 2 o descenso del GFR $> 50\%$
Failure (F)	Incremento del nivel de creatinina x 3 o descenso de GFR $> 75\%$ o nivel de creatinina $> 4 \text{ mg/dL}$
Loss (L)	Persistencia del fallo renal durante > 4 semanas
End-Stage Kidney Disease (ESKD) (E)	ESKD durante > 3 meses

Con el objetivo de valorar la reversibilidad de la nefrotoxicidad, los pacientes que desarrollaron IRA fueron seguidos por un periodo mínimo de 30 días tras el cese

de tratamiento con CMS. Los pacientes que fallecieron antes de los 30 días o no tuvieron seguimiento durante este período, fueron excluidos de este análisis.

Los datos basales incluyeron: edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Se recogieron datos sobre la indicación del tratamiento con CMS, esquema de administración, dosis diaria (millones UI), dosis total acumulada (millones UI) y duración del tratamiento. Otros datos recogidos fueron la puntuación de comorbilidad de Charlson [87] y la severidad de la infección en el momento de iniciar el tratamiento con CMS estratificado de acuerdo con el Acute Physiology and the Chronic Health Evaluation (APACHE) II [88]. El uso concomitante de aminoglucósidos, vancomicina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos de asa, contrastes endovenosos, anfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos, necesidad de tratamiento con drogas vasoactivas y la necesidad de cese de tratamiento con CMS por nefrotoxicidad también fueron recogidos. El estado del paciente en el momento de iniciar el tratamiento con CMS se definió como infección, sepsis severa o shock séptico de acuerdo con las definiciones vigentes [89]. La respuesta clínica se definió como la resolución de los síntomas, la desaparición de los signos y la normalización de los parámetros de laboratorio que definieron inicialmente la infección del paciente. Finalmente se recogieron datos sobre mortalidad por todas las causas a día 30.

Evaluación de los niveles plasmáticos de colistina

La evaluación de los niveles plasmáticos de colistina se realizó tras un mínimo de 3 días de tratamiento antibiótico, ya que es en ese momento cuando se considera que se ha alcanzado la fase de equilibrio estacionario o steady-state. Se

obtuvieron muestras justo antes de la administración de la siguiente dosis (C_{\min}) y 30 minutos después de la finalización de la infusión del CMS (C_{\max}). Tras su extracción, las muestras fueron transportadas en frío al laboratorio de farmacocinética y centrifugadas inmediatamente a 4°C (3000 g durante 10 minutos). Tras la centrifugación, el plasma era congelado a -80°C hasta la realización del análisis, que se realizó en un tiempo no superior a un mes desde su extracción.

Las concentraciones de colistina en plasma fueron determinadas mediante la utilización de un sistema validado de HPLC según el método descrito por Li et al [90] con modificaciones menores. Después de la precipitación de proteínas, las muestras fueron centrifugadas (14000 g, 5 min) y el sobrenadante transferido a unos cartuchos C18 para realizar una extracción en fase sólida (SPE) (Sep-Pak, Waters, Milford, MA, USA) en los que además se realizó una derivación con 9-fluorenylmethyl chloroformate (FMOC-Cl). La elución de los derivados fluorescentes se realizó con acetona mezclada con acetonitrilo y ácido bórico. Finalmente, 20 microlitros de la mezcla fueron inyectados en la HPLC. El sistema de HPLC está formado por un equipamiento de Waters que incluye un Detector de Fluorescencia Waters 2475 multi- λ , una bomba binaria con columna de calor 1525 Waters, un desgasificador Waters y un autoinyector Waters 717. La fase estacionaria es una columna Waters SunFire C18, 4.6 x 15.0 mm, 5 μ m. La fase móvil es una mezcla de acetonitrilo, tetrahydrofurano y agua a un flujo isocrático de 1 mL/min. El tiempo de ejecución fue de 20 minutos y el ajuste del detector fue realizado mediante una onda de excitación de 260 nm y una onda de emisión de 315 nm. Las concentraciones de colistina fueron calculadas mediante la

multiplicación de las concentraciones de colistin sulfato en plasma por 1163/1403 (1163 es la media del peso molecular de la colistina A y B, que es la mayor parte de los productos y 1403 la media del peso molecular del colistin sulfato). La concentración plasmática de colistina en cada paciente fue calculada como la suma de la colistina A y la colistina B. Las curvas de calibración fueron lineales en un rango de 0.1-8 mcg/ml y la precisión del control de calidad de las muestras, osciló entre el 90-110% de la concentración nominal para el análisis intra e interdía, con una precisión (CV%) del 10% o menor. El límite de cuantificación fue de 0,1 mcg/ml y el límite de detección fue 0.05 mcg/mL.

Análisis estadístico:

Las variables dicotómicas fueron comparadas mediante la χ^2 o test exacto de Fisher. Las variables continuas de distribución normal fueron expresadas con medias y desviación estándar (SD) y fueron comparadas usando el t-test. Las variables que no siguieron una distribución normal fueron expresadas mediante mediana y rango intercuartil (IQR) y fueron comparadas mediante el test de U Mann-Whitney.

Modelo predictor de nefrotoxicidad

Para estudiar los factores de riesgo independientes de la nefrotoxicidad asociada a la colistina, se realizó un análisis multivariado mediante una regresión logística binaria. Los análisis univariados para comprobar la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza 95% (CI) fueron realizados de forma separada para cada factor de riesgo. Todas las variables consideradas clínicamente relevantes y aquellas que mostraron significación estadística o una $P < 0.2$ en el análisis univariado, fueron incluidas en el análisis multivariado. Debido a que los valores

de la C_{max} y la C_{min} fueron prácticamente iguales sólo una de estas dos variables fue incluida en el modelo final de predicción de nefrotoxicidad. De acuerdo con Couet et al. [9], se eligió la C_{min} por considerarse más conveniente desde un punto de vista práctico y porque en ese momento la concentración de CMS debería ser mínima, reduciendo así el riesgo de sobreestimación de la concentración de colistina por la hidrólisis del CMS.

La identificación de los puntos de corte de C_{min} que mejor predecían la probabilidad de desarrollo de IRA a día 7 y al final del tratamiento se realizó mediante una curva de ROC. Estos puntos de corte fueron los que se utilizaron para transformar esta variable cuantitativa en categórica dicotómica a la hora de incluirla en el estudio.

Modelo predictor de mortalidad cruda a los 30 días

Durante la realización del estudio, se observó que la presencia de IRA a día 7 y al final del tratamiento se relacionaba con la mortalidad cruda a día 30. En este contexto se realizó también un análisis multivariado sobre factores de riesgo de mortalidad a día 30, considerando especialmente esta variable.

Validación de los modelos predictivos

Los análisis multivariados fueron evaluados mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y el C-estadístico representando el área bajo la curva ROC.

Para todos los análisis, un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 15.0).

Los niveles plasmáticos de colistina pueden relacionarse con la eficacia clínica del fármaco y con la mortalidad global

Diseño y población a estudio

Para llevar a cabo esta investigación, se planteó un estudio de cohortes prospectivo observacional que se llevó a cabo desde enero del 2009 a enero del 2013 en el mismo Hospital del Mar. Se incluyeron en el estudio pacientes con infección nosocomial causada por *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente (XDR) que hubiesen recibido tratamiento con CMS durante un mínimo de 72 horas. La definición de infección nosocomial se hizo de acuerdo a los criterios del CDC [91]. Los pacientes con infección bronquial y traqueítis fueron excluidos del estudio por la dificultad que entraña en los pacientes con EPOC, diferenciar las verdaderas infecciones de las colonizaciones. Los pacientes se identificaron a través del registro de antibióticos llevado a cabo desde la farmacia del hospital. Los criterios de exclusión fueron la edad < 18 años, el embarazo y la lactancia, el estar sometido a TRS y el haber recibido CMS durante menos de 72 horas. Los pacientes que recibieron un segundo curso de colistina como consecuencia de otro episodio infeccioso, fueron considerados como un nuevo caso. El seguimiento de los pacientes se prolongó hasta el alta hospitalaria o la muerte. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital (Comité Ètic de Investigació Clínica del Parc de Salut Mar) y se obtuvo un consentimiento informado de todos los pacientes o de sus representantes legales.

Objetivos

El objetivo primario fue analizar la mortalidad global a día 30 y su posible relación con los niveles plasmáticos de colistina en la fase de equilibrio estacionario (C_{ss}). Los objetivos secundarios fueron conocer la evolución clínica y la nefrotoxicidad tanto a día 7 como al final del tratamiento y su posible relación con la mortalidad y la evolución clínica.

Variables y definiciones

Se recogieron datos sobre características demográficas y clínicas del paciente como edad, sexo, peso, talla, IMC, datos sobre la indicación de tratamiento con CMS, esquema de administración del CMS y dosis diaria de CMS expresada en millones de UI, dosis total acumulada (millones de UI), duración del tratamiento y C_{ss} . Otros datos recogidos incluyeron el GFR en el momento basal calculado según la fórmula MDRD-4 [85], la presencia de enfermedad renal crónica en el momento basal definida como la presencia de un GFR < 60 mL/min/1,73 m² durante 3 ó más meses, el índice de comorbilidad de Charlson [87], el índice de McCabe, la severidad de la enfermedad de base según el APACHE II [88], el microorganismo causal y su susceptibilidad in vitro, el uso de tratamiento combinado y la respuesta clínica al tratamiento. Los pacientes se siguieron prospectivamente hasta 30 días después del inicio del tratamiento o hasta el final del mismo si este se prolongó más allá de los 30 días.

El estado clínico del paciente al inicio del tratamiento antibiótico se clasificó como infección, sepsis severa y shock séptico según las definiciones vigentes [89].

La mortalidad a día 30 se definió como aquella que tuvo lugar en los 30 primeros días tras el inicio del tratamiento.

La curación o fracaso clínico se definieron como la resolución o persistencia/empeoramiento de síntomas y/o signos de la infección al final del tratamiento.

Pruebas microbiológicas

La identificación rutinaria de los microorganismos causantes y la determinación de su susceptibilidad, se realizó primeramente por microdilución utilizando para el punto de corte el panel de BGN no fermentadores de MicroScan® WalkAway System (Siemens Diagnostic Inc., CA). La MIC de la colistina se determinó por microdilución. De acuerdo con el CLSI y el EUCAST, los aislados se consideraron sensibles si la MIC era < 2 mg/L.

Administración de colistina y determinación de niveles plasmáticos

La administración de colistina y la determinación de niveles plasmáticos, se realizó tal como se ha descrito previamente (apartado 3.1.). Así mismo y tal como se ha explicado en el apartado 3.1., para la realización del trabajo se tuvo en cuenta el valor de C_{\min} .

Valoración de la nefrotoxicidad

Se recogieron datos sobre niveles plasmáticos de creatinina y sobre GFR a día 7 de tratamiento y al final del mismo. Nuevamente, la nefrotoxicidad se clasificó según los criterios de RIFLE [86]. Al igual que en el trabajo anterior, estos criterios tenían que cumplirse al menos dos veces consecutivas separadas al menos por 24 horas.

Análisis estadístico

Las variables dicotómicas fueron comparadas mediante la χ^2 o test exacto de Fisher. Las variables continuas de distribución normal fueron expresadas con medias y desviación estándar (SD) y fueron comparadas usando el t-test. Las variables que no siguieron una distribución normal fueron expresadas mediante mediana y rango intercuartil (IQR) y fueron comparadas mediante el test de Mann-Whitney.

El análisis uni y multivariante se hicieron utilizando los mismos criterios que en el apartado anterior.

En este trabajo, la C_{ss} también se analizó y se incluyó en el modelo como una variable dicotómica definiendo previamente un punto de corte. Este punto de corte se basó en los resultados del trabajo de Garonzik et al [22] que definen un valor óptimo del índice PK/PD de AUC_{0-24h}/CMI igual o superior a 60 mg*h/L. En nuestro caso, el punto de corte correspondiente a la C_{ss} necesaria para alcanzar una AUC_{0-24}/MIC de 60 mg.h/L en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* con una MIC de 0,5 mg/L, fue de 1,25 mg/L.

Los análisis multivariados fueron evaluados mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y el C-estadístico representando el área bajo la curva ROC.

Para identificar los puntos de corte de C_{min} que mejor definían a los pacientes que desarrollarían IRA a día 7 de tratamiento y al final del mismo, se utilizó una curva ROC.

Para todos los análisis, un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 15.0).

Impacto de la TDM en la práctica clínica diaria

Diseño del estudio

Se realizó un estudio multicéntrico aleatorizado no enmascarado desde enero del 2013 hasta enero del 2015. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a un grupo de intervención en el que las dosis de CMS se modificaban en función de los niveles plasmáticos de colistina y de la función renal del paciente en base a un protocolo previamente establecido (Figura 10) o a un grupo en el que los investigadores desconocían los niveles plasmáticos de colistina y las dosis de CMS eran modificadas según la práctica clínica habitual. Se hizo una aleatorización estratificada por los 6 síndromes infecciosos por los que se pautó la colistina: neumonía, bronquitis, bacteriemia primaria, infección del tracto urinario, infección de herida quirúrgica superficial y de piel y partes blandas y otros. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El comité Ético de cada uno de los centros participantes aprobó el estudio y todos los pacientes que participaron en el estudio, o sus representantes legales, firmaron un consentimiento informado.

Población

Se incluyeron en el estudio pacientes procedentes de 3 hospitales de la provincia de Barcelona (Hospital del Mar, Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, y Hospital de Granollers) con infecciones causadas por BGN

multirresistentes que hubiesen recibido tratamiento con CMS durante un mínimo de 72 horas. La clasificación del tipo de infección se hizo de acuerdo a los criterios del CDC [91]. Los pacientes con infección bronquial y traqueítis fueron excluidos del estudio por la dificultad que entraña en los pacientes con EPOC, diferenciar las verdaderas infecciones de las colonizaciones. Los pacientes se identificaron a través del registro de antibióticos llevado a cabo desde la farmacia del hospital. Los criterios de exclusión fueron la edad < 18 años, el embarazo y la lactancia, el estar sometido a TRS y el haber recibido CMS durante menos de 72 horas. Los pacientes que recibieron un segundo curso de colistina como consecuencia de otro episodio infeccioso, fueron considerados como un nuevo caso. El seguimiento de los pacientes se prolongó hasta el alta hospitalaria o la muerte.

Objetivos, variables y definiciones

El objetivo primario fue valorar el impacto de la TDM sobre la mortalidad global el día 30. Los objetivos secundarios fueron la valoración de la TDM sobre la evolución clínica del paciente, definida como curación o no, y sobre el desarrollo de daño renal durante el tratamiento.

Se recogieron datos sobre características demográficas y clínicas del paciente como edad, sexo, peso, talla, IMC, datos sobre la indicación de tratamiento con CMS, esquema de administración del CMS y dosis diaria de CMS expresada en millones de UI, dosis total acumulada (millones de UI), duración del tratamiento y C_{ss} . Otros datos recogidos incluyeron el GFR en el momento basal calculado según la fórmula MDRD-4 [85], la presencia de enfermedad renal crónica en el momento basal definida como la presencia de un $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

durante 3 ó más meses, el índice de comorbilidad de Charlson [87], el índice de McCabe, la severidad de la enfermedad de base según el APACHE II [88], el microorganismo causal y su susceptibilidad in vitro, el uso de tratamiento combinado y la respuesta clínica al tratamiento. Los pacientes se siguieron prospectivamente hasta 30 días después de la finalización del tratamiento con colistina.

El status clínico del paciente se clasificó como infección, sepsis severa y shock séptico según las definiciones vigentes [89].

La identificación rutinaria de los microorganismos causantes y la determinación de su susceptibilidad, se realizó primeramente según la técnica habitual en cada hospital. La MIC de la colistina se determinó por microdilución, de forma estandarizada en los 3 centros participantes. De acuerdo con el CLSI y el EUCAST, los aislados se consideraron sensibles si la MIC era < 2 mg/L.

La administración de colistina y la determinación de niveles plasmáticos, se realizó tal como se ha descrito previamente (apartado 3.1.). Así mismo, y tal como se ha explicado en el apartado 3.1., para la realización del trabajo se tuvo en cuenta el valor de C_{\min} .

La mortalidad a día 30 se definió como aquella que tuvo lugar por cualquier causa en los 30 primeros días tras el inicio del tratamiento.

La curación o fracaso clínico se definieron como la resolución o persistencia/empeoramiento de síntomas y/o signos de la infección al final del tratamiento.

Se recogieron datos sobre niveles plasmáticos de creatinina y sobre GFR a día 7 de tratamiento y al final del mismo. Nuevamente, la nefrotoxicidad se clasificó según los criterios de RIFLE [86]. Al igual que en el trabajo anterior, estos

criterios tenían que cumplirse al menos dos veces consecutivas separadas al menos por 24 horas.

Intervención

Los pacientes iniciaron tratamiento con CMS a las dosis elegidas por sus facultativos responsables. Estas dosis normalmente estaban basadas en las recomendaciones de la ficha técnica del producto o en las recomendaciones presentes en las guías clínicas vigentes. En la rama de intervención, los ajustes de dosis se realizaron según un protocolo pre-establecido en el que se tenían en cuenta parámetros PK/PD del paciente (C_{max}/MIC) y su función renal a lo largo del tratamiento. Este protocolo fue diseñado por el equipo investigador y se basó en las recomendaciones existentes en ficha técnica del producto y en guías clínicas de uso habitual (Sanford Guideline to Antimicrobial Therapy 2012, Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2012 y Johns Hopkins Guide Antibiotics ABS 2012) (Figura 10). Las modificaciones de dosis se realizaron como se muestra en la gráfica y las definiciones de los grupos utilizados para realizar el análisis fueron las siguientes:

- a)** Pacientes a los que les correspondió la rama de no intervención: se realizaron los ajustes según criterio del médico responsable
- b)** PK/PD no óptimo: pacientes que requirieron un aumento de dosis por presentar un índice C_{max}/CMI inferior a 8.
- c)** Nefrotoxicidad: pacientes que requirieron una disminución de dosis por presentar $GFR < 90$ ml/min/m².

- d)** Criterio médico: en este grupo se incluyeron pacientes que presentaron una modificación de dosis basada en el criterio de su médico responsable y sin tener en cuenta las recomendaciones del protocolo de estudio.
- e)** Mejoría de la función renal: pacientes que durante la duración del tratamiento presentaron una mejoría de la función renal y según el protocolo de estudio y su pertenencia al grupo de intervención, se les realizó un aumento de dosis.
- f)** Dosis máximas: pacientes a los que, sin haber alcanzado un cociente PK/PD considerado óptimo ($C_{max}/CMI > 8$) y presentando una función renal correcta, no se les realizó ninguna intervención por considerarse que ya llevaban dosis de CMS consideradas máximas (9 millones de UI/día).
- g)** Falta de seguimiento: pacientes a los que por cualquier motivo no se les realizó la extracción protocolizada.
- h)** Fin de tratamiento previo: pacientes que finalizaron el tratamiento previo a la fecha analizada.

No se fijó una duración máxima del tratamiento, siendo la suspensión del mismo decidida por su médico responsable. En términos generales, los tratamientos eran finalizados cuando se alcanzaba la curación clínica (sin tener en cuenta la curación microbiológica), en caso de existir un fracaso terapéutico, o cuando el paciente presentase toxicidad renal y la valoración riesgo/beneficio hiciesen aconsejable la retirada del fármaco.

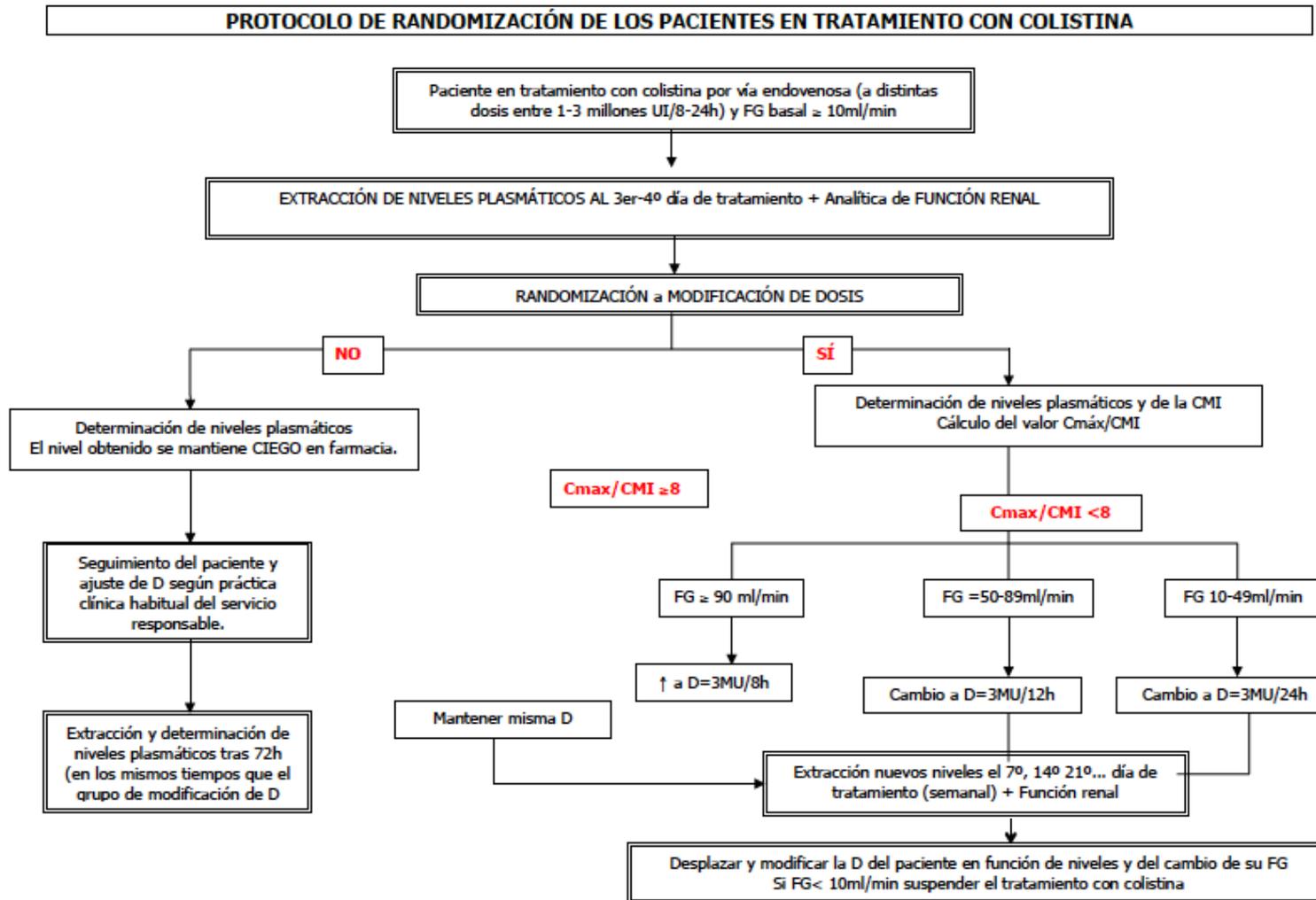
En el caso de que se produjese una súper-infección durante el tratamiento, el facultativo responsable podía utilizar cualquier antibiótico según su criterio.

Además, se podía utilizar colistina nebulizada en el caso de considerarse necesario.

Aleatorización

El tratamiento fue asignado de forma centralizada por el Servicio de Farmacia del centro coordinador (Hospital del Mar) de acuerdo con una lista de aleatorización generada por ordenador, estratificada por el síndrome clínico que motivó la inclusión. La aleatorización se llevó a cabo después de la firma del consentimiento por parte del paciente. El investigador que incluía los pacientes no conocía de antemano la asignación que le iba a corresponder al paciente.

Figura 10: protocolo de randomización



Análisis estadístico

Las variables dicotómicas fueron comparadas mediante la χ^2 o test exacto de Fisher. Las variables continuas de distribución normal fueron expresadas con medias y desviación estándar (SD) y fueron comparadas usando el t-test. Las variables que no siguieron una distribución normal fueron expresadas mediante mediana y rango intercuartil (IQR) y fueron comparadas mediante el test de U Mann-Whitney.

Medida del efecto del TDM de los niveles de colistina en la evolución clínica de los pacientes

El potencial impacto de la monitorización de los niveles de colistina se analizó mediante un análisis univariado comparando las características de evolución clínica entre los pacientes del grupo de randomización con respecto a los que no. No se realizó el análisis multivariado debido a que la randomización a TDM no se identificó como un factor predictor de evolución clínica y no obtuvo significación estadística.

Correlación entre los niveles de colistina y la función renal basal de los pacientes

El análisis de las posibles correlaciones lineales entre los niveles plasmáticos de colistina a día 3 y 7 de tratamiento y la función renal basal de los pacientes (medida por la ecuación del MDRD) se realizó mediante la prueba de correlación no paramétrica del test de Spearman. El valor del coeficiente de correlación (Rho de Spearman) pueden tener un valor que oscila entre el valor de + 1 a - 1, pasando por el cero, donde este último significa no correlación entre las variables estudiadas, mientras que los dos primeros denotan la correlación

máxima. La interpretación de los valores intermedios se realizó de la siguiente manera:

- **Valor entre 0 - 0,25:** correlación escasa o nula
- **Valor entre 0,26-0,50:** correlación débil
- **Valor entre 0,51- 0,75:** correlación moderada y fuerte
- **Valor entre 0,76- 1,00:** correlación fuerte y perfecta 5

Para todos los análisis, un valor de $P < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 15.0).

RESULTADOS

Esta sección también se va a estructurar según los objetivos planteados previamente.

Los niveles plasmáticos de colistina pueden correlacionarse con la nefrotoxicidad.

Durante el período de estudio, se prescribió colistina a 119 pacientes. De estos, 9 no completaron el protocolo de estudio, 5 recibieron colistina durante menos de 72 horas, y finalmente, 3 fueron excluidos por estar en TRS. Por todo esto, finalmente se incluyeron en el estudio 102 pacientes. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la tabla 5.

La colistina se administró a dosis de 1 millón de UI tres veces al día en 28 pacientes (27,4%), a 2 millones de UI tres veces al día en 42 pacientes (41,2%), a 3 millones de UI tres veces al día en 16 pacientes (15,7%) y a otras dosis en 16 pacientes (15,7%) . La tabla 6 muestra las características de los pacientes que recibieron diferentes dosis de colistina.

Cincuenta y tres pacientes (51,9%) presentaron IRA en algún momento durante el tratamiento (26 pacientes a día 7 y 50 al final del tratamiento). La tabla 7 muestra la distribución de la IRA según los criterios de RIFLE, a día 7 y al final del tratamiento. De todos los pacientes que desarrollaron IRA durante el tratamiento (53 pacientes), 14 (26,4%) recibieron una reducción de dosis durante el mismo y en 3 (5,6%) pacientes se tuvo que suspender el tratamiento por nefrotoxicidad. Las modificaciones de dosis se realizaron durante la primera semana en 3 (21,4%) pacientes y después de la primera semana en 11 (78,6%) pacientes. Ninguno de los pacientes que desarrolló IRA, tuvo que recibir TRS.

Los ajustes de dosis se realizaron mediante la prolongación del intervalo de dosificación en 7 (50%) pacientes, reduciendo la dosis en 4 (28,6%) y combinando ambas estrategias en 3 (21,4%) pacientes. El ajuste de dosis durante el tratamiento se relacionó con una recuperación de la función renal al final del tratamiento ($P = 0,016$). Sin embargo, ni el tiempo transcurrido hasta la modificación de la dosis, ni la estrategia de modificación de la dosis se relacionó con la recuperación de la función renal al final del tratamiento.

Al final del seguimiento, 33 de los 53 pacientes que presentaron nefrotoxicidad (62,3%), habían recuperado su función renal basal, 16 (30,2%) murieron antes de recuperar la función renal, y 4 (5,7%) no disponían de datos de seguimiento. No se observaron diferencias en el tiempo de recuperación de la función renal basal entre aquellos pacientes que se sometieron a una modificación de dosis durante el seguimiento y aquellos que no lo hicieron ($10 \pm 10,9$ vs $10 \pm 12,5$ respectivamente; $P = 0,6$).

Para identificar los factores de riesgo de nefrotoxicidad a día 7 y al final del tratamiento se realizó un análisis univariado que se muestra en la tabla 8. Los pacientes que desarrollaron IRA a día 7 eran mayores, tenían una mayor puntuación en el índice de Charlson, habían recibido una dosis acumulada de CMS desde el inicio del tratamiento hasta el día 7 más elevada y los niveles de C_{max} y C_{min} eran mayores. Al final del tratamiento, los factores relacionados con la presencia de IRA fueron la edad, el índice de Charlson, la dosis de CMS acumulada y la duración del tratamiento, el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y diuréticos de asa, y unos mayores niveles plasmáticos de colistina (C_{max} y C_{min}). Otro hallazgo relevante, fue que los pacientes con IRA en el momento basal, alcanzaron niveles plasmáticos de

colistina, tanto C_{\min} como C_{\max} , mayores (0,86 [0,11-5,99] vs 1,79 [0,56-5] y 1,00 [0,15-6,62] vs 1,82 [0,52-5]; $P = 0,025$ y $P = 0,017$, respectivamente).

En el análisis de regresión logística, el único factor de riesgo para el desarrollo de daño renal a día 7 de tratamiento fue la C_{\min} de colistina (OR 4,7; 95% CI 2,38-9,29). Los factores de riesgo para el desarrollo de daño renal al final del tratamiento fueron el índice de Charlson (OR 1,3; 95% CI 1,01-1,57), la C_{\min} de colistina (OR 2,1; 95% CI 1,33-3,42) y la administración de ≥ 2 nefrotóxicos concomitantes (OR 2,61; CI 95% 1.0-6.7) (Tabla 9). El modelo final mostró un buen poder discriminatorio para el desarrollo de IRA con una AUC de 0,898 (95% CI 0,82-0,97, $P < 0,001$) a día 7 y 0,772 (95% CI 0,68-0,86, $P < 0,001$) al final del tratamiento.

Cuando la C_{\min} fue analizada como una variable categórica, basándonos en la curva ROC, los puntos que mejor predijeron la presencia de daño renal a día 7 y al final del tratamiento fueron 3,33 mg/L y 2,42 mg/L con una sensibilidad de 0,46 y 0,42 y una especificidad de 1 y 0,96 respectivamente ($P < 0,001$). El valor predictivo positivo y negativo fue del 100% y del 87,5% y del 84,4% y el 62% respectivamente.

La C_{\min} fue también evaluada definiendo 4 grupos basados en los cuartiles (tabla 10). Tanto la nefrotoxicidad a día 7 como al final del tratamiento se relacionaron con la C_{\min} ($P < 0,001$).

La mortalidad global a día 30 fue del 32,4%. En el análisis univariado, el desarrollo de daño renal a día 7 y al final del tratamiento estuvieron relacionados con la mortalidad global ($P = 0,031$ y $P = 0,006$, respectivamente). Además, los valores elevados de C_{\min} también estuvieron relacionados con la

mortalidad global ($P = 0,010$). Sin embargo, en el análisis multivariado, los únicos factores relacionados con la mortalidad cruda a día 30 fueron la presencia de IRA a final del tratamiento (OR 4,01;95% CI 1,57-10,23; $P = 0,004$) y el APACHE II (OR 1,11;95% CI 1,09-1,21; $P = 0,008$).

Tabla 5: características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Pacientes incluidos (n = 102)
Edad, años*	69 (24-91)
Sexo masculino, n (%)	79 (77,5)
APACHE II**	12,4 ± 5,68
Status clínico, n (%):	
- Sepsis severa	48 (47,1)
- Shock	8 (7,8)
Ingreso en UCI, n (%)	24 (23,5)
Tipo de infección, n (%)	
- Neumonía	24 (23,5)
- Bronquitis aguda	23 (22,5)
- Infección de orina	15 (14,7)
- Infección superficial de herida quirúrgica y de piel y partes blandas	15 (14,7)
- Bacteriemia	
- Otras	5 (4,9)
	20 (19,6)
Tipo de tratamiento con CMS, n (%)	
- Empírico	3 (2,9)
- Dirigido:	99 (97,1)
- Pseudomonas aeruginosa	89 (89,9)
- Acinetobacter baumannii	9 (9,1)
- Klebsiella pneumoniae	1 (1)
Dosis diaria de CMS (millones de UI)**	5,21 ± 2,24
Dosis total acumulada (millones de UI)**	100,54 ± 92,8
Duración del tratamiento (días)**	19,57 ± 15,4
GFR basal (ml/min/1,73 m ²)*	127,9 (22,3-560)
Pacientes con IRC basal, n (%)	23 (22,5)
C _{min} (mg/L)*	1,06 (0,11-5,99)
C _{max} (mg/L)*	1,11 (0,15-6,62)
Pacientes con IRA a día 7, n (%)	26 (25,5)
- R (Risk)	16 (61,5)
- I (Injury)	8 (30,7)
- F (Failure)	2 (7,6)
Pacientes con IRA al final del tratamiento, n (%)	50 (49)
- R (Risk)	13 (26)
- I (Injury)	23 (46)
- F (Failure)	14 (28)
Curación clínica, n (%)	79 (77,5)

* Mediana (rango intercuartil)

** Media ± SD

CMS: colistimetato sódico; C_{min}: concentración plasmática de colistina en el valle; C_{max}: concentración de colistina en el pico; GFR: filtrado glomerular; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; UI; unidades internacionales

Tabla 6: características clínicas y demográficas de los pacientes que recibieron diferentes dosis de CMS

Variable	Dosis de colistina, n (%)				P
	1 millón UI/8 h (n = 28)	2 millones UI/8 h (n = 42)	3 millones UI/8h (n = 16)	Otras dosis (n = 16)	
Edad, años*	74 (24-85)	67 (27-91)	55,5 (28-74)	73 (42-85)	0,023
Sexo varón, n (%)	22 (78,6)	32 (76,2)	14 (87,5)	11 (68,8)	0,64
Charlson score**	4,8 ± 2,8	4,36 ± 2,6	3,7 ± 2,5	4,8 ± 2,1	0,41
Sepsis severa, n (%)	11 (39,3)	22 (52,4)	9 (56,3)	6 (37,5)	0,5
Shock, n (%)	1 (3,6)	3 (7,1)	2 (12,5)	2 (12,5)	0,63
APACHE II**	12,8 ± 6,7	11,9 ± 4,6	11,5 ± 4,45	13,7 ± 7,5	0,28
IRC basal, n (%)	12 (42,9)	7 (16,7)	1 (6,3)	11 (68,8)	< 0,0001
Dosis de CBA (mg/IBW/día)**	1,48 ± 0,3	2,9 ± 0,37	4,38 ± 0,9	1,54 ± 0,82	< 0,0001
C _{min} (mg/L)*	0,71 (0,2- 2,01)	1,14 (0,11-5)	1,84 (0,45- 5,99)	1,5 (0,16- 3,02)	0,003
C _{max} (mg/L)*	0,65 (0,24- 1,99)	1,13 (0,15-5)	1,84 (0,5- 6,62)	1,5 (0,16- 3,7)	0,001
Dosis total (millones UI)**	58,5 ± 50,6	111,7 ± 85,9	171,5 ± 105,7	73,9 ± 111,3	< 0,0001
Duración tratamiento (días)**	20 ± 16,5	19,5 ± 15,6	19,25 ± 8	19,2 ± 19,8	0,41
IRA a día 7	5 (17,9)	11 (26,2)	7 (43,8)	3 (18,8)	0,25
IRA a final del tratamiento	14 (50)	21 (50)	9 (56,3)	6 (37,5)	0,7
Respuesta clínica, n (%)	25 (89,3)	32 (76,2)	11 (68,8)	11 (68,8)	0,3

* Mediana (rango intercuartil)

** Media ± SD

CMS: colistimetato sódico; C_{min}: concentración plasmática de colistina en el valle; C_{max}: concentración de colistina en el pico; GFR: filtrado glomerular; IBW: peso ideal; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; UI; unidades internacionales

Tabla 7: clasificación de los pacientes que presentaron nefrotoxicidad según los criterios de RIFLE a día 7 y al final del tratamiento.

	Nº (%) de pacientes que cumplen criterios de IRA	
	Día 7 de tratamiento (n = 102)	Final del tratamiento (n = 102)
No IRA	76 (74,5)	52 (51)
Risk (R)	16 (15,7)	14 (13,7)
Injury (I)	8 (7,8)	23 (22,5)
Failure (F)	2 (2)	13 (12,7)
Loss (L)	0 (0)	0 (0)
ESKD (E)	0 (0)	0 (0)

Tabla 8: características clínicas y demográficas de los pacientes con y sin nefrotoxicidad.

	Pacientes sin nefrotoxicidad (n = 76)	Pacientes con nefrotoxicidad (n = 26)	P	Pacientes sin nefrotoxicidad (n = 52)	Pacientes con nefrotoxicidad (n = 50)	P
	Día 7			Final del tratamiento		
Edad, años*	66,5 (24-91)	73 (41-84)	0,04	65 (24-91)	72,5 (30-87)	0,02
Sexo varón	61 (80,3)	18 (69,2)	0,28	40 (76,9)	39 (49,4)	1
Charlson**	4,12 ± 2,52	5,5 ± 2,34	0,03	3,6 ± 2,4	5,36 ± 2,3	0,001
APACHE II**	14,9 ± 6,4	14,8 ± 7	0,32	15,3 ± 6	14,2 ± 7	0,16
IRA basal	11 (14,5)	4 (15,4)	1	4 (7,7)	11 (22)	0,05
IRC basal	17 (22,3)	6 (23)	1	11 (21,15)	12 (24)	0,81
Dosis (MU)**	35,1 ± 15,15	42 ± 15,84	0,06	97,3 ± 106,35	103,9 ± 78,5	0,05
Duración, días**				18,7 ± 16,6	21,02 ± 14,42	0,05
C_{min}* (mg/mL)	0,78 (0,11-3,2)	3,11 (0,45-5,99)	< 0,0001	0,7 (0,11-5,7)	1,18 (0,16-5,99)	< 0,0001
C_{max}* (mg/mL)	0,78 (0,15-3)	3,2 (0,68-6,62)	< 0,0001	0,74 (0,15-6,1)	1,81 (0,16-6,62)	< 0,0001
Aminoglicósidos concomitantes	24 (31,6)	8 (30,8)	1	16 (30,8)	16 (32)	1
Vancomicina concomitante	8 (10,5)	1 (3,8)	0,44	3 (5,8)	6 (12)	0,31
AINES concomitantes	11 (14,5)	4 (15,4)	1	3 (5,8)	12 (24)	0,01
Diuréticos de asa concomitantes	31 (40,8)	15 (57,7)	0,17	16 (30,8)	30 (60)	0,005
Otros nefrotóxicos	17 (22,4)	4 (14,4)	0,58	13 (25)	8 (16)	0,33
≥ 2 nefrotóxicos	37 (48,7)	13 (50)	1	20 (38,5)	30 (60)	0,05

* Mediana (rango intercuartil)

** Media ± SD

CMS: colistimetato sódico; C_{min}: concentración plasmática de colistina en el valle; C_{max}: concentración de colistina en el pico; GFR: filtrado glomerular; IBW: peso ideal; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; UI; unidades internacionales

Tabla 9: análisis multivariado de los factores de riesgo independientes para la nefrotoxicidad asociada a colistina a día 7 y al final del tratamiento.

Día 7		
Variable	Odds ratio (95%CI)	P
Edad	1,01 (0,95-1,08)	0,75
Charlson	1,04 (0,71-1,52)	0,84
Dosis acumulada a día 7	0,99 (0,94-1,04)	0,73
C_{min}	4,7 (2,38-9,29)	< 0,001

C_{min}: concentración plasmática de colistina en el valle

Final del tratamiento		
Variable	Odds ratio (95%CI)	P
Edad	0,98 (0,93-1,03)	0,51
Charlson	1,3 (1,01-1,57)	0,51
Dosis acumulada	0,99 (0,98-1)	0,38
Duración del tratamiento	1,03 (0,98-1,08)	0,24
C_{min}	2,1 (1,33-3,42)	0,002
AINES concomitantes	5,09 (0,9-28,54)	0,64
Diuréticos de asa concomitantes	1,97 (0,61-6,38)	0,25
≥ 2 nefrotóxicos concomitantes	2,61 (1-6,7)	0,049

C_{min}: concentración plasmática de colistina en el valle

Tabla 10: incidencia de IRA a día 7 y al final del tratamiento en función de los cuartiles de la C_{min}

	C_{min} (mg/L)			
	≤ 0,56	0,57-1,04	1,05-2,2	> 2,2
Nefrotoxicidad a día 7	1 (4)	0 (0)	8 (32)	17 (65,4)
	C_{min} (mg/L)			
	≤ 0,56	0,57-1,04	1,05-2,2	> 2,2
Nefrotoxicidad al final	5 (20)	10 (38,5)	13 (52)	22 (84,6)

Los datos se presentan en n (%) de pacientes dentro de cada categoría.

C_{min}: concentración plasmática de colistina en el valle

Los niveles plasmáticos de colistina se correlacionan con la eficacia clínica del fármaco

Durante el período de estudio, 124 pacientes recibieron tratamiento con colistina por infecciones por *P. aeruginosa*. De estos, 33 (26,6%) fueron diagnosticados de bronquitis aguda o traqueítis y fueron excluidos del trabajo. Por lo tanto, el análisis final se realizó sobre 91 pacientes.

Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 11.

La tasa de mortalidad global a día 30 fue del 30,8%. Los pacientes que murieron eran principalmente varones, con índices de Charlson, APACHE y McCabe más elevados, habían alcanzado mayores niveles de C_{ss} , y con más frecuencia habían presentado nefrotoxicidad durante el tratamiento, (Tabla 12).

Los factores de riesgo independientes para la mortalidad a 30 días, según el análisis multivariado, fueron: APACHE II (OR 1,98;95% CI 1-1,2, P = 0,046), índice de McCabe (OR 2,49;95% CI 1,14-5,43, P = 0,021) y la presencia de nefrotoxicidad al final del tratamiento (OR 3,8;95% CI 1,26-11,47, P = 0,018).

El valor de discriminación del modelo para predecir la mortalidad cruda a día 30 se estableció a partir de una curva ROC. El modelo final mostró un buen poder discriminatorio con una AUC de 0.77 (95% CI 0,66-0,88, P < 0,001) (Figura 11).

La curación clínica se consiguió en 72 (79,12%) pacientes. En la tabla 13 se muestran las características de los pacientes que alcanzaron la curación clínica y de los que no la consiguieron. En el análisis multivariado, los factores independientemente relacionados con la curación clínica fueron: sexo masculino (OR 5,88; 95% CI 1,09-31,63, P = 0,039), APACHE II (OR 1,15; 95% CI 1,03-1,27,

P = 0,013) y la presencia de daño renal al final del tratamiento (OR 9,13; 95% CI 2,06-40,5, P = 0,004) (Tabla 14).

Se observó empeoramiento de la función renal durante el tratamiento en 30 pacientes (33%) a día 7 y en 49 (53,8%) al final del tratamiento. La clasificación del daño renal agudo en base a los criterios de RIFLE fue: 19 (20,9%) R, 9 (9,9%) I, y 2 (2,2%) F a día 7 y 12 (13,2%) R, 27 (29,7%) I y 10 (11%) F al final del tratamiento. La dosis de CMS fue modificada debido a un empeoramiento en la función renal en 16 (28,1%) pacientes. Tras finalizar el tratamiento, 32 (61,5%) pacientes recuperaron su función renal basal, 2 (3,8%) persistieron con cierto grado de insuficiencia renal, 15 (28,8%) murieron y en 3 (5,8%) no se dispone de datos de seguimiento.

Tabla 11: características clínicas y demográficas de los pacientes

Características	
Edad, años*	67 (24-88)
Sexo, varón, n(%)	67 (72,5)
APACHE II*	11 (2-28)
Charlson score*	4 (0-10)
McCabe score**	1,48 ± 0,64
Sepsis severa, n (%)	58 (63,7)
Pacientes con IRC basal, n (%)	19 (20,9)
Tipo de infección, n (%)	
Neumonía	24 (26,4)
Infección del tracto urinario	22 (24,2)
Infección de piel y partes blandas	11 (12,1)
Infección quirúrgica órgano-espacio	10 (11)
Bacteriemia	6 (6,6)
Otras	18 (19,8)
Infección nosocomial, n (%)	86 (94,5)
Dosis diaria de CMS (millones de UI)**	5,45 ± 2,21
Dosis total de CMS (millones de UI)**	108,36 ± 96,41
Duración del tratamiento, días**	20,18 ± 16,01
Tratamiento combinado, n (%)	46 (50,5)
C_{ss} (mg/L)**	1,67 ± 1,42
C_{ss} > 1.25 (mg/L), n (%)	40 (50,5)
C_{ss}/MIC**	3,43 ± 2,91
Pacientes con nefrotoxicidad a día 7, n (%)	
R (risk)	19 (20,9)
I (Injury)	9 (9,9)
F (Failure)	2 (2,2)
Pacientes con nefrotoxicidad al final, n (%)	
R (Risk)	12 (13,2)
I (Injury)	27 (27,7)
F (Failure)	10 (11)
Curación clínica, n (%)	72 (79,1)
Mortalidad global a día 30, n (%)	28 (30)

* Mediana (rango intercuartil)

** Media ± SD

CMS: colistimetato sódico; IRC: insuficiencia renal crónica; UI: unidades internacionales, C_{ss}: concentración plasmática de colistina en el steady-state; MIC: concentración mínima inhibitoria

Tabla 12: características de los pacientes que murieron y de los que sobrevivieron.

	Muertos (n = 28)	Vivos (n = 63)	P
Sexo varón	24 (85,7)	42 (66,7)	0,06
Edad, años*	66,85 (41-84)	65,5 (24-87)	0,12
APACHE II*	14 (5-27)	10,5 (2-28)	0,047
Charlson*	5 (1-9)	4 (0-10)	0,039
McCabe**	1,8 ± 0,7	1,3 ± 0,6	0,008
Status clínico, n (%)			
Sepsis severa	15 (53,6)	43 (68,3)	0,17
Shock	2 (7,1)	5 (7,9)	0,89
IRA basal, n (%):	7 (25)	12 (19)	0,52
Dosis diaria (millones IU)**	5,5 ± 2,4	5,4 ± 2,2	0,793
Dosis total (MU)**	114,4 ± 116,5	113,3 ± 91,5	0,68
Duración del tratamiento, días**	20,3 ± 16,5	21,4 ± 16,6	0,88
Tratamiento combinado, n (%)	15 (53,6)	31 (49,2)	0,7
C_{ss} (mg/L)**	2,1 ± 1,4	1,4 ± 1,4	0,011
C_{ss} > 1.25 (mg/L), n (%)	18 (64,3)	28 (44,4)	0,093
C_{ss}/MIC**	4,2 ± 2,7	3,1 ± 3	0,048
Nefrotoxicidad a día 7, n (%)	14 (50)	16 (25,4)	0,021
Nefrotoxicidad al final, n (%)	20 (71,4)	29 (46)	0,025
Estancia hospitalaria, (días)**	65,2 ± 33,9	71,5 ± 63,2	0,3

* Mediana (rango intercuartil)

** Media ± SD

CMS: colistimetato sódico; IRC: insuficiencia renal crónica; UI: unidades internacionales, C_{ss}: concentración plasmática de colistina en el steady-state; MIC: concentración mínima inhibitoria

Tabla 13: características de los pacientes que alcanzaron la curación clínica y de los que no la alcanzaron.

	Curación clínica (n = 72)	Fracaso clínico (n = 19)	P
Sexo varón, n (%)	49 (68)	17 (89,5)	0,063
Edad, años*	66,5 (24-88)	67 (41-84)	0,59
APACHE II*	11 (2-28)	13,5 (6-24)	0,047
Charlson*	4,5 (0-10)	4 (1-9)	0,73
McCabe*	1,4 ± 0,6	1,7 ± 0,7	0,11
Sepsis severa, n (%)	49 (68,1)	9 (47,4)	0,095
Shock, n (%)	6 (8,3)	1 (5,3)	0,65
Pacientes con IRC basal, n (%)	16 (22,2)	3 (15,8)	0,53
Dosis diaria (millones IU)**	5,3 ± 2,3	6,2 ± 2,1	0,094
Dosis total (millones IU)**	105,91 ± 88,9	141,2 ± 129,5	0,45
Duración del tratamiento (días)**	20,66 ± 16,1	22,6 ± 18,5	0,81
Tratamiento combinado, n (%)	35 (48,6)	11 (57,9)	0,47
C_{ss} (mg/L)**	1,49 ± 1,4	2,42 ± 1,49	0,01
C_{ss} > 1,25 mg/L, n (%)	32 (45,1)	14 (73,3)	0,027
C_{ss}/MIC**	3,13 ± 2,9	4,61 ± 2,86	0,03
Nefrotoxicidad a día 7, n (%)	18 (25)	12 (63,2)	0,002
Nefrotoxicidad al final del tratamiento, n (%)	33 (45,8)	16 (84,2)	0,003
Estancia hospitalaria, días*	69,16 ± 59,5	70,8 ± 39,1	0,19

* Mediana (rango intercuartil)

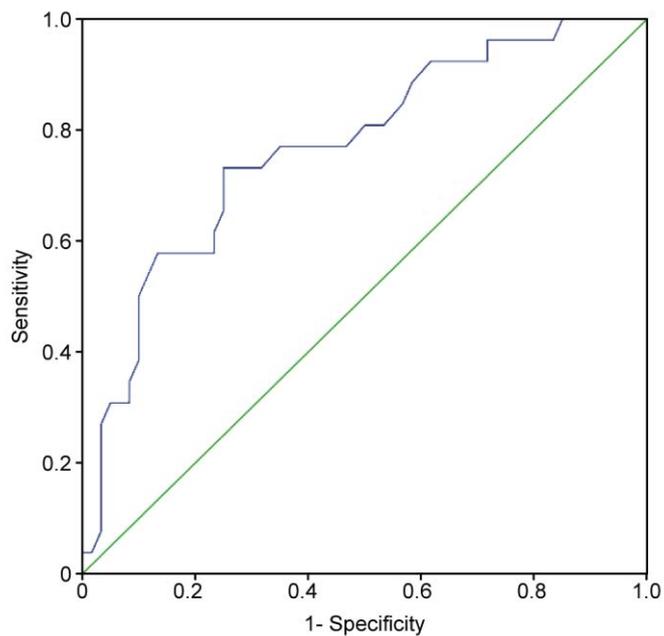
** Media ± SD

CMS: colistimetato sódico; IRC: insuficiencia renal crónica; UI: unidades internacionales, C_{ss}: concentración plasmática de colistina en el steady-state; MIC: concentración mínima inhibitoria

Tabla 14: análisis multivariado de los factores estadísticamente relacionados con la curación clínica

Variable	Odds ratio (95% CI)	P
Sexo varón	5,88 (1,09-31,63)	0,039
APACHE II	1,15 (1,03-1,27)	0,013
Nefrotoxicidad al final	9,13 (2,06-40,5)	0,004

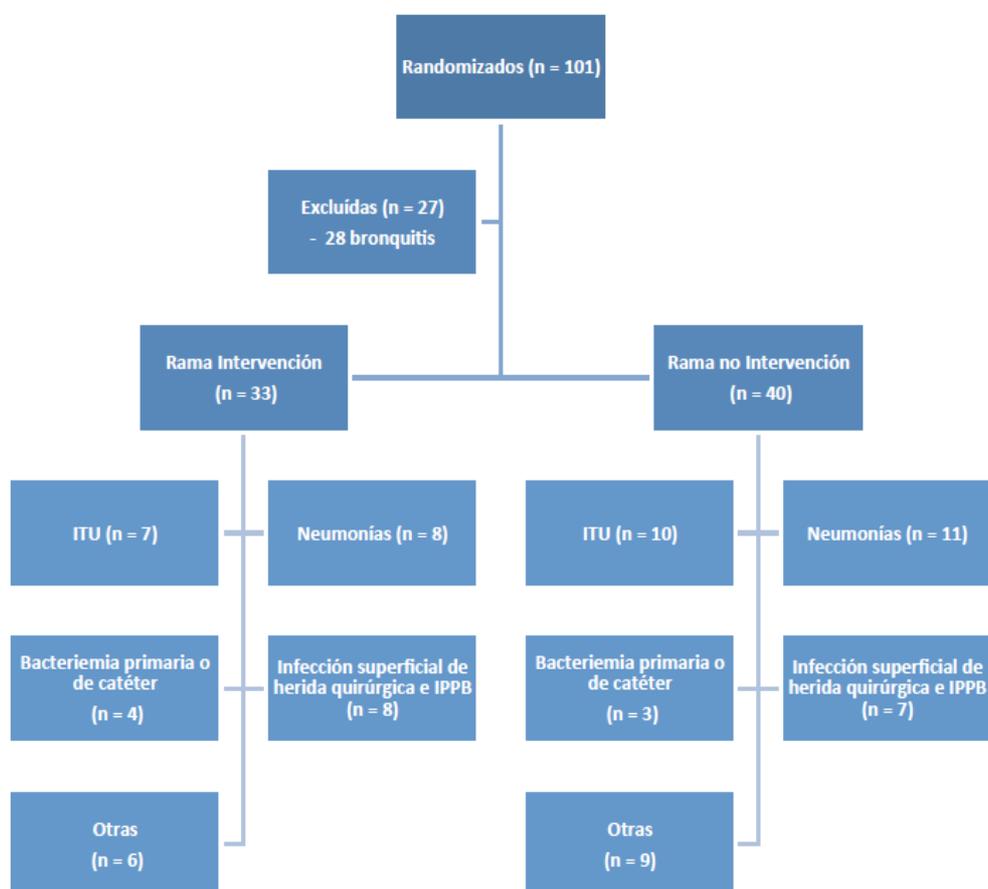
Figura 11: curva ROC del modelo predictivo de la mortalidad global a día 30.



Impacto de la TDM de colistina en la práctica clínica

Se valoraron 126 pacientes de los que finalmente se aleatorizaron 101 pacientes (10 presentaban infección polimicrobiana, 6 estaban en HD y el resto declinó firmar el consentimiento informado). De estos, se excluyeron 28 (27,7%) por presentar el diagnóstico de bronquitis (Figura 12).

Figura 12: diagrama de pacientes incluidos en el estudio.



Las características demográficas, la situación basal de los pacientes, la gravedad de la infección y las variables relacionadas con el tratamiento fueron similares en las dos ramas (Tabla 15). La dosis acumulada al final del tratamiento fue mayor

en el grupo de intervención (media 111,75, rango 18-442 millones de UI) comparada con el brazo de no intervención (media 102, rango 30-126).

Eficacia clínica

Los resultados respecto a la eficacia clínica se muestran en la tabla 16. La mortalidad a los 30 días fue del 24,2% en la rama de intervención y del 15% en la rama de no intervención, sin que las diferencias alcanzasen la significación estadística ($P = 0,32$). Asimismo, tampoco se encontraron diferencias respecto a la curación clínica (78,8% en la rama de intervención vs 85% en la rama de no intervención; $p = 0,5$).

Nefrotoxicidad

Cuando se analizó la aparición de nefrotoxicidad durante y al final del tratamiento, tampoco se encontraron diferencias significativas entre las dos ramas (36,4% en la rama de intervención vs 45% en la rama de no intervención; $p = 0,45$). En la tabla 16 también se muestra la gravedad de la nefrotoxicidad según los criterios de RIFLE. Respecto a la nefrotoxicidad, es importante señalar que en 20 pacientes (27,4%) se realizaron ajustes de dosis por nefrotoxicidad y en 5 pacientes (6,8%) se consideró oportuno parar el tratamiento.

De los pacientes a los que se les modificó la dosis por nefrotoxicidad en algún momento del tratamiento, 11 (55%) pertenecían a la rama de intervención, frente a 9 (45%) de la rama de no intervención ($P = 0,59$). De los pacientes a los que se les paró el tratamiento, 2 pertenecían a la rama de intervención y 3 a la de no intervención ($P = 0,83$).

Treinta pacientes (41,1%) presentaron nefrotoxicidad al final del tratamiento (12 (40%) pertenecían a la rama de intervención, y 18 (60%) a la de no intervención; $P = 0,45$). De los 30 pacientes que presentaron nefrotoxicidad, ésta se consideró clínicamente significativa y requirió nuevas actuaciones terapéuticas en 19 pacientes (63,3%) de los cuales 7 (36,8%) pertenecían a la rama de intervención y 12 (63,2%) a la de no intervención. Respecto a la recuperación de la función renal basal, ésta se produjo en 14 pacientes (46,6%); 5 en la rama de intervención y 9 en la de no intervención. Tres pacientes, todos ellos de la rama de no intervención, no recuperaron la función renal basal (10%) quedando cierto grado de disfunción (R de rifle en dos pacientes e I en un paciente), 4 pacientes (13,3%), dos de cada una de las ramas, no tuvieron seguimiento por considerarse la nefrotoxicidad no significativa clínicamente y 9 pacientes (30%), 5 en la rama de intervención y 4 en la de no intervención, fallecieron antes de la recuperación de la función renal.

Modificaciones de dosis

En la tabla 17 se muestran los motivos de las modificaciones de dosis en cada una de las ramas del estudio. Según se aprecia en la tabla, los pacientes que requirieron un aumento de dosis por presentar un índice PK/PD no óptimo y los que requirieron un descenso de dosis por presentar nefrotoxicidad van variando según el momento del tratamiento en que se encuentren, predominando en la fase inicial los aumentos de dosis y en fases medias y avanzadas los ajustes por nefrotoxicidad.

Durante la realización del estudio, 17 (23,3) pacientes iniciaron tratamiento con CMS a con dosis máximas (9 millones de UI/día) y 28 pacientes (38,4%),

alcanzaron estas dosis en algún momento del tratamiento (según las modificaciones hechas en base al protocolo previo). En la tabla 18, se muestran las medias de los niveles plasmáticos de colistina alcanzados cada uno de los días en que se realizaron determinaciones, en función de las dosis medias recibidas y el GFR de los pacientes. Tanto a día 3 como a día 7 de tratamiento, aunque de carácter débil, se observó una correlación inversa entre los niveles plasmáticos de colistina y el GFR (Rho de Spearman = - 0,256; P = 0,033 y Rho de Spearman = - 0,265; P = 0,049 respectivamente). Las figuras 13 y 14 muestran la línea de dispersión de puntos a día 3 y día 7. Esta correlación negativa entre niveles plasmáticos y GFR, se pierde en los días 10, 14, 17 y 21 de tratamiento, probablemente por una falta de potencia estadística debida a una n baja.

Tabla 15: principales características de los pacientes incluidos en el estudio.

Característica	Todos los pacientes (n = 73)	Intervención (n = 33)	No intervención (n = 40)	P
Edad*	73 ± 14,26	67 ± 15,34	62,2 ± 10,6	0,93
Sexo varón, n (%)	51 (69,9)	25 (75,8)	26 (51)	0,32
APACHE II*	10,52 ± 5	10,3 ± 6,3	11,8 ± 2,4	0,45
Charlson score*	5 ± 3	4,3 ± 2	4,8 ± 2,5	0,51
Insuficiencia renal basal, n(%)	25 (34,2)	10 (30,3)	15 (37,5)	0,52
Diagnóstico principal:				
- ITU, n (%)	17 (23,3)	8 (24,2)	10 (25)	
- Neumonía, n (%)	19 (26)	8 (24,2)	12 (30)	
- Bacteriemia primaria o de catéter, n (%)	7 (9,6)	1 (3)	1 (2,5)	
- Infección superficial de herida quirúrgica o IPPB, n (%)	15 (20,5)	6 (18,2)	6 (15)	
- Otras, n (%)	15 (20,5)	3 (9,6)	9 (22,5)	
Dosis diaria (millones UI)	6 (1-9)	6 (1-9)	6 (4-9)	0,67
Dosis acumulada al final del tratamiento (millones UI)	98,7 (7-510)	111,75 (18-442)	102 (30-126)	0,035
Duración del tratamiento (días)	19,5 (5-177)	16,5 (5-78)	13 (6-19)	0,39
C _{max} (mg/L)	1,31 (0,2-5,1)	1,45 (0,4-3,1)	1,1 (0,2-4)	0,28
CMI (mg/L)	0,74 (0,12-2)	0,5 (0,12-1)	0,5 (0,12-2)	0,77
C _{max} /CMI* (mg/L)	2,5 ± 2,25	3,86 ± 3,1	3,12 ± 3	0,48

Tabla 16: outcomes de eficacia.

	Rama de intervención (n = 33)	Rama de no intervención (n = 40)	P
Objetivo primario			
Mortalidad a los 30 días, n (%)	8 (24,2)	6 (15)	0,32
Objetivos secundarios			
Curación clínica, n (%)	26 (78,8)	34 (85)	0,5
Nefrotoxicidad al final del tratamiento, n (%):	12 (36,4)	18 (45)	0,45
- R, n (%)	2 (16,7)	4 (22,2)	
- I, n (%)	7 (58,3)	13 (72,2)	
- F, n (%)	2 (16,7)	1 (5,6)	
- L, n (%)	1 (8,3)	0 (0)	

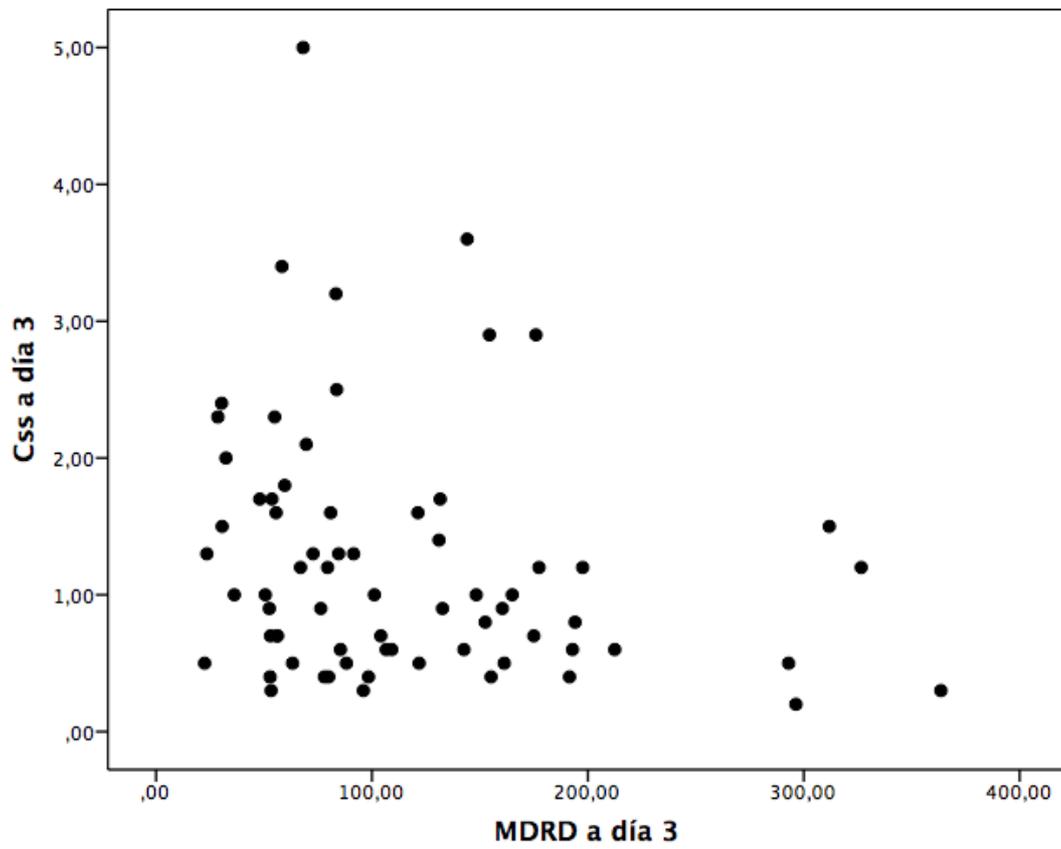
Tabla 17: motivos de las modificaciones de dosis de colistina en cada una de las ramas del estudio.

	MODIFICACIONES DE DOSIS					
	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Día 17	Día 21
Pacientes tratados, n (%)	n = 73 (100)	n = 70 (95,89)	n = 66 (90,41)	n = 36 (49,31)	n = 24 (32,87)	n = 18 (24,65)
Pacientes con modificación de dosis, n (%)	n = 32 (43,83)	n = 11 (15,71)	n = 11 (16,66)	n = 1 (2,77)	n = 3 (12,5)	n = 1 (5,5)
Rama de intervención, n (%):	26 (81,25)	9 (81,81)	7 (63,63)	0 (0)	2 (66,66)	1 (100)
- PK/PD	23 (88,46)	1 (9,09)	2 (18,18)	0 (0)	1 (50)	1 (100)
- Nefrotoxicidad	3 (11,53)	8 (72,72)	5 (45,45)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
- Criterio medico fuera de protocolo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rama no intervención, n (%):	6 (18,75)	2 (18,18)	4 (36,36)	1 (100)	1 (33,33)	0 (0)
- Nefrotoxicidad, n (%)	3 (50)	2 (100)	2 (50)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
- Criterio medico, n (%)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
- Mejoría de la función renal, n (%)	0(0)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 18: niveles plasmáticos de colistina según dosis de CMS y función renal

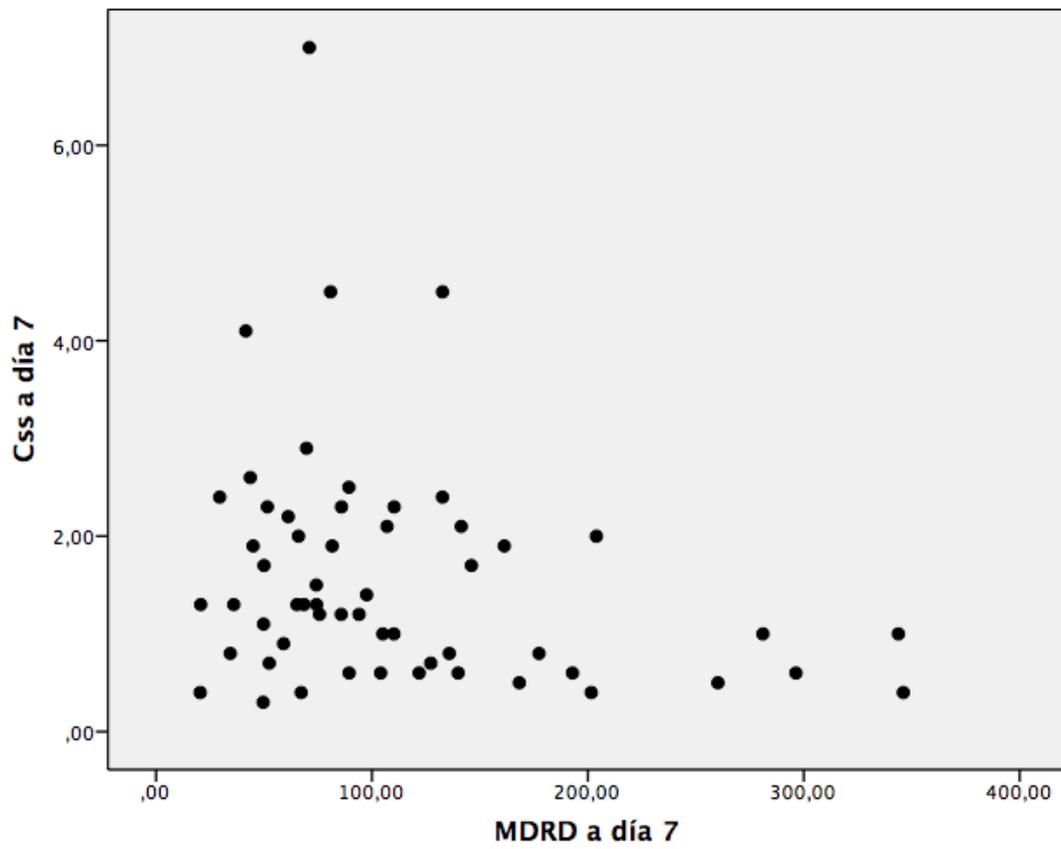
	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Día 17	Día 21
C_{max} (mg/L)	1,23 (0,2-5)	1,58 (0,3-7)	1,83 (0,3-4,5)	1,95 (0,1-5)	1,75 (0,5-6,1)	1,89 (0,3-4,6)
Dosis (millones UI)	6,03 (1-9)	6,64 (1-9)	6,32 (1-9)	6,39 (1,5-9)	5,53 (1,5-9)	5 (1,5-9)
GFR (ml/min/m²)	118,71 (22-363,54)	109,25 (20,46-364,12)	110,17 (18,07-382,67)	101,05 (20,22-297,68)	88,07 (23,67-311,34)	72,01 (40,97-120,42)

Figura 13: gráfico de dispersión de puntos a día 3



Rho de Spearman = - 0,256; P = 0,033

Figura 14: gráfico de dispersión de puntos a día 7



Rho de Spearman = - 0,265; P = 0,049

DISCUSIÓN

En el momento actual, existe poca información sobre las dosis óptimas de colistina en la práctica clínica. Además, los datos procedentes de estudios prospectivos son más bien escasos [22]. En este contexto, la determinación de niveles plasmáticos de colistina podría dar información suficiente para pasar posteriormente a realizar tratamientos “personalizados” mediante la TDM. El objetivo de esta monitorización terapéutica es la optimización de los regímenes de tratamiento, tanto para maximizar la eficacia, como para minimizar la aparición de resistencias y el desarrollo de nefrotoxicidad.

Los niveles plasmáticos de colistina pueden correlacionarse con la nefrotoxicidad.

Respecto al desarrollo de nefrotoxicidad durante el tratamiento con CMS, en este estudio observacional se observó a día 7 de tratamiento que un 25% de pacientes había desarrollado daño renal agudo y que al final del tratamiento, este porcentaje aumentaba hasta el 49%.

En los primeros trabajos publicados al respecto, la tasa de nefrotoxicidad asociada al tratamiento con colistina varía desde el 0% al 35% [81,92–94]. Esta variabilidad podría explicarse por las diferencias en las definiciones de nefrotoxicidad utilizadas en los diferentes estudios, y por las diferencias entre las dosis y las duraciones de los tratamientos administrados. El primer dato importante de este trabajo, es que las tasas de nefrotoxicidad (49%) son más altas que las reportadas en estos primeros estudios, pero también ligeramente superiores a las reportadas en otros trabajos más recientes que utilizan los criterios de RIFLE para definir y clasificar la nefrotoxicidad [95,96].

Una de las mayores fortalezas del presente estudio es la determinación de los niveles plasmáticos de colistina una vez alcanzada la fase de equilibrio estacionario o steady-state. Como se ha explicado previamente, a pesar de que durante la realización del estudio se determinaron tanto los valores de C_{\min} como los de C_{\max} , a la hora de analizar los datos y debido a que estos dos valores eran prácticamente idénticos, se utilizó la variable C_{\min} . Esta decisión se tomó en base a las razones previamente expuestas (sección 3.1. Apartado análisis estadístico).

Uno de los hallazgos más importantes de este trabajo, es que la C_{\min} es un potente predictor de nefrotoxicidad tanto a día 7 de tratamiento como al final del mismo. En estudios previos, algunos autores habían relacionado la nefrotoxicidad asociada a colistina con la dosis acumulada y la duración del tratamiento con CMS [65,67,96–98]. En este trabajo, la dosis acumulada y la nefrotoxicidad mostraron una tendencia hacia la significación estadística en el análisis univariado que desapareció tras ajustar por otras variables en el multivariado. Nuestros resultados, a diferencia de lo publicado por otros autores [95], sugerirían que la nefrotoxicidad del CMS no es únicamente dosis-dependiente y que otros factores podrían estar condicionando su aparición. En este sentido, un dato a señalar es que en esta serie de pacientes se ha observado una asociación entre las dosis de CMS administradas y las concentraciones plasmáticas de colistina sugiriendo una farmacocinética lineal del fármaco. Sin embargo y como se ha dicho previamente no se ha encontrado ninguna relación entre la dosis diaria administrada y el desarrollo de daño renal. Este hallazgo podría ser explicado por la gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de colistina, previamente reportada también por otros autores [22] y justificada en parte por otras variables como la propia

función renal del paciente y otros factores como posibles alteraciones enzimáticas a nivel hepático o interacciones entre fármacos. En este sentido, un estudio poblacional reciente [22] evidencia una fuerte correlación inversa entre los niveles de colistina en la fase de equilibrio estacionario y la función renal del paciente. Los resultados de dicho estudio, sugieren que en pacientes con función renal normal o moderadamente disminuida es prácticamente imposible alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces con las actuales recomendaciones de dosis. Esta relación entre la función renal y los niveles plasmáticos de colistina también han sido objetivada en el presente estudio, ya que los pacientes con insuficiencia renal basal, alcanzaron niveles plasmáticos de colistina más elevados. Otros autores que también han analizado los efectos de la función renal en los niveles plasmáticos de colistina, han concluido que una alteración moderada de la función renal podría ser vista como una oportunidad más que como una desventaja, ya que este descenso en el FG podría favorecer el hecho de alcanzar concentraciones plasmáticas de colistina eficaces [9]. Para dar solución a este problema, Garonzik et al proponen unas ecuaciones basadas en la función renal del paciente para calcular tanto dosis de carga como dosis de mantenimiento en los pacientes sometidos a tratamiento con CMS [22]. Sin embargo, aunque este es un avance importante en el conocimiento de la PK del CMS, en la actualidad se sabe que existen otros factores, como pueden ser una alteración en la actividad enzimática causada por un daño hepático o por interacciones entre fármacos, que podrían ser responsables de una disminución del aclaramiento de la colistina y por lo tanto un aumento en sus niveles plasmáticos [9]. Todos estos hechos hacen que sea prácticamente imposible predecir los niveles plasmáticos

que se van a alcanzar en un individuo determinado con una función renal determinada y con la administración de una dosis determinada.

Otro hallazgo importante de este trabajo es el hecho de que el tratamiento concomitante con dos o más nefrotóxicos es un factor de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad al final del tratamiento. En este sentido, los datos existentes en la literatura son discordantes. En el caso de la vancomicina por ejemplo, algunos estudios recientes [99] la relacionan con la aparición de daño renal. En este estudio sin embargo, la vancomicina por sí sola no se relacionó con la aparición de nefrotoxicidad. Esta situación podría estar justificada porque en nuestro hospital los pacientes que reciben tratamiento con vancomicina son sometidos a una estrecha monitorización de niveles plasmáticos con el objetivo de alcanzar valores de C_{\min} en el rango de 15-20 mg/L. En la misma línea, y de acuerdo con los resultados de Pogue et al [95], el uso de aminoglucósidos no estuvo relacionado con la aparición de nefrotoxicidad. En el caso de nuestro trabajo, estos resultados podrían estar justificados por el escaso número de pacientes que recibían tratamiento concomitante con vancomicina o aminoglicósidos. Sin embargo, en un reciente estudio que se basó en un modelo de validación del riesgo de desarrollar nefrotoxicidad en los pacientes tratados con colistina, los autores tampoco encontraron relación entre el uso concomitante de nefrotóxicos y el desarrollo de nefrotoxicidad [100]. En nuestra opinión, y a pesar de toda esta controversia alrededor del uso de nefrotóxicos concomitantes, los médicos deberían estar atentos y monitorizar estrechamente a los pacientes en esta situación, por el riesgo potencial de desarrollar nefrotoxicidad.

En este primer trabajo, y aunque no estaba desarrollado para profundizar en estos aspectos, también se demostró una relación entre el desarrollo de daño renal al final del tratamiento y la mortalidad a día 30. Creemos que se trata de un hallazgo importante que ya ha sido destacado por otros autores [99,101] y que será desarrollado más adelante con más profundidad.

Así pues, respecto a la nefrotoxicidad asociada al tratamiento con colistina, y a la vista de los resultados de este trabajo, podemos decir que el CMS es un fármaco con un estrecho margen terapéutico, dada la dificultad que existe para alcanzar niveles plasmáticos considerados “terapéuticos” sin exponer al paciente al desarrollo de nefrotoxicidad. En este punto, y de acuerdo con datos publicados por otros autores, creemos que pueden existir dos estrategias que merece la pena explorar. La primera de ellas es una modificación del esquema terapéutico. De acuerdo con nuestros resultados y también con los resultados publicados por Dalfino et al [98], una posible estrategia para minimizar riesgos podría ser la administración de dosis más altas de CMS pero con prolongación del intervalo inter-dosis (de acuerdo con el comportamiento concentración-dependiente de la colistina). La segunda estrategia podría ser la introducción en la práctica clínica diaria de nuevas moléculas que puedan disminuir el riesgo de nefrotoxicidad asociado al tratamiento con CMS. En este sentido, el ácido ascórbico fue valorado en un modelo animal de ratones tratados con CMS y demostró un efecto protector frente a la nefrotoxicidad asociada al tratamiento con colistina y a la apoptosis tubular. Además, fue capaz de alterar la PK de la colistina disminuyendo su aclaramiento y aumentando así su índice terapéutico [77]. Los mismos autores valoraron también el efecto de la melatonina sobre ratones tratados con colistina y también demostraron un efecto beneficioso, tanto en la

prevención de nefrotoxicidad como en la disminución del aclaramiento de la colistina. En este trabajo los autores atribuyen la nefrotoxicidad asociada a colistina al stress oxidativo y subrayan los posibles beneficios del uso de antioxidantes asociados al tratamiento con CMS [78].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera y principal es la falta de un grupo control. Otra limitación es que, por el diseño del estudio y tipo de pacientes incluidos, no fue posible calcular la relación entre el área bajo la curva las concentraciones de colistina *versus* el tiempo en curvas de 24 horas (AUC_{0-24}) y el desarrollo de daño renal, principalmente por la dificultad de recoger varias muestras de pacientes no ingresados en UCI. Por último, pensamos que, puesto que el CMS tiene un aclaramiento principalmente renal y pequeñas variaciones en la función renal podrían causar acumulación de CMS, en futuros trabajos podría ser interesante conocer la relación entre los niveles plasmáticos de CMS y el desarrollo de daño renal agudo [22].

Correlación de los niveles plasmáticos de colistina con el pronóstico clínico

En este trabajo, se investigó de forma prospectiva en una cohorte de pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* XDR, la relación entre los niveles plasmáticos de colistina y la mortalidad cruda a día 30, así como la curación clínica. A pesar de que en nuestra serie no se encontró relación entre la C_{ss} y la mortalidad a día 30, ni entre la C_{ss} y la curación, un hallazgo relevante fue que la presencia de nefrotoxicidad a final del tratamiento fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad a día 30 y para el fracaso clínico. En este contexto, y puesto que en el trabajo presentado en el apartado anterior las concentraciones valle de colistina fueron un factor de riesgo independiente para el desarrollo de nefrotoxicidad, la TDM se postula nuevamente como una herramienta para tratar de disminuir la potencial nefrotoxicidad asociada al tratamiento con CMS y mejorar así el pronóstico de los pacientes.

En esta serie de pacientes, la mortalidad cruda a día 30 fue del 30,9%. Estas cifras están en concordancia con las presentadas previamente en estudios comparativos y no comparativos de pacientes con infecciones por BGN multirresistentes [102,103]. Respecto a los factores de riesgo independientes para la mortalidad a día 30, el APACHE II y la severidad de las enfermedades de base ya habían sido previamente presentados como predictores de mortalidad en pacientes con infecciones causadas por BGN multirresistentes y tratados con colistina [104]. Además, en pacientes con neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* asociada a ventilación mecánica, la gravedad de las enfermedades de base se presentó como el principal predictor de mortalidad [105]. En este

sentido, los resultados de nuestro estudio son acordes con estos datos previamente publicados.

Sin embargo, el principal hallazgo de este estudio es el hecho de que la presencia de nefrotoxicidad al final del tratamiento estuvo relacionada con el pronóstico clínico de la infección y con la mortalidad global. Aunque algunos autores habían demostrado previamente que el tratamiento con colistina y el desarrollo de nefrotoxicidad durante el tratamiento se asociaban a porcentajes bajos de supervivencia [26,94], creemos que este hallazgo es muy importante y que hay que tenerlo muy en cuenta en el día a día de nuestra práctica clínica. Esto es así, porque estamos ante un factor de riesgo modificable, en el sentido de que puede ser prevenido durante el tratamiento y que, en caso de instaurarse, puede ser reversible con la modificación de dosis o eventualmente la retirada del fármaco [106]. A día de hoy, la única forma que tenemos para prevenir la instauración de nefrotoxicidad durante el tratamiento con CMS es la monitorización estricta de la función renal y la protección renal evitando el uso concomitante de otros nefrotóxicos. Sin embargo, con los datos de que disponemos a día de hoy, creemos que se pueden empezar a contemplar otras estrategias como la incorporación de la TDM en la práctica clínica diaria, el uso de moléculas que prevengan o mitiguen el desarrollo de nefrotoxicidad [77,78] o incluso la aplicación de modelos matemáticos que puedan pronosticar el riesgo de cara a planificar estrategias preventivas [100].

La respuesta clínica en esta serie de pacientes fue del 79,1%, similar a la publicada previamente por otros autores [92,98,106–108]. Nuevamente el desarrollo de insuficiencia renal se asoció a un peor pronóstico. En este sentido, y en ausencia de datos previos que confirmen este hallazgo, nos gustaría llamar

la atención sobre el paralelismo existente con el hecho de que en las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, la presencia de nefrotoxicidad se ha presentado como un factor de riesgo para una mala evolución clínica [109]. Sin embargo, el hecho de que ni la mortalidad ni la evolución clínica parecen estar relacionados con los niveles plasmáticos de colistina, entra en conflicto con publicaciones recientes que sugieren que dosis más alta de CMS podrían ser más apropiadas para el tratamiento de infecciones causadas por BGN multirresistentes [21,47,98,110].

Otro aspecto relevante del estudio es que nuevamente se confirma el hecho, ya destacado por otros autores, de que con las dosis utilizadas en la actualidad, las concentraciones plasmáticas de colistina y por lo tanto los cocientes C_{\max}/MIC son subóptimos para la mayor parte de las cepas aisladas en la práctica clínica habitual [21,22,47]. En esta serie de pacientes, la C_{ss} alcanzadas por los pacientes fueron de $1,67 \pm 1,42$ mg/L. Con estas cifras es evidente que muchos pacientes no alcanzarían el objetivo propuesto por Garonzik et al [22] de $2,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, que – por otra parte— sólo suponen un efecto bacteriostático en el caso de que el microorganismo a tratar tenga una CMI entre $0,5$ - 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ [33]. Para corroborar estos datos, y también basándonos en el estudio de Garonzik et al [22], se realizó un nuevo análisis que consistió en definir un objetivo de C_{ss} basado en un objetivo terapéutico AUC_{0-24} de 60 mg.h/L para una *P. aeruginosa* con una MIC de $0,5$ mg/L, para luego analizar la evolución clínica de acuerdo con este punto de corte. En esta serie de pacientes, este objetivo terapéutico tampoco se relacionó con la evolución clínica de los pacientes ni con la mortalidad a día 30.

Con los datos obtenidos con esta serie de pacientes y los publicados previamente por otros autores, la pregunta que se plantea es: ¿Cuál es la mejor pauta disponible en el momento actual? Desafortunadamente, el impacto de utilizar dosis más altas que las que se utilizan actualmente y las que vienen en las fichas técnicas del producto todavía no está claro. De hecho, su uso podría entrar en conflicto con la preservación de la función renal del paciente. Además, las dianas PK/PD en función de la infección a tratar, tampoco están de momento bien definidas. En cuanto a los datos disponibles en la literatura respecto al uso de dosis altas de colistina, hay que destacar dos estudios en los que parece que el uso de dosis de 9 MU/día de CMS estuvo relacionado con una buena respuesta clínica [98,102]. Ninguno de estos estudios valoró el impacto de la MIC del microorganismo en la evolución clínica. En la otra cara de la moneda, se encuentra el estudio de Kalin et al [73] en el que los autores encuentran una mala evolución clínica en los pacientes que recibieron más de 10 mg/kg/día (máximo 600 mg de CBA) para el tratamiento de neumonías por *Acinetobacter baumannii* asociadas a ventilación mecánica. Otros dos estudios que analizaron el impacto de la utilización de diferentes esquemas de dosificación en el tratamiento de infecciones causadas por BGN multirresistentes, tampoco encontraron diferencias significativas entre dosis altas y bajas [111,112] y en uno de ellos los autores llegan además a la conclusión de que dosis bajas podrían ser adecuadas para el tratamiento de infecciones por BGN multirresistentes [112].

Cuando se analizan todos estos datos en conjunto, es importante tener en cuenta que, aún utilizando altas dosis de colistina, los niveles plasmáticos que obtendremos estarán probablemente en rangos de efecto bacteriostático y no

bactericida. Cuando esto se combina con la ya conocida heterorresistencia a la colistina de los BGN multirresistentes [113,114] y con la existencia de sinergias demostradas in vitro con carbapenémicos [115,116], la terapia combinada empieza a cobrar importancia y se postula como una opción de futuro a explorar. Por todas estas razones, una estrategia que nos parece razonable es la propuesta por Ortwine et al en un reciente trabajo de revisión [33] en el que los autores abogan por un régimen más conservador en lo que respecta al CMS pero utilizándolo combinado con un carbapenémico. Después de recibir una dosis de carga, los pacientes recibirían dosis de mantenimiento que aunque basadas en la ecuación de Garonzik [22], limitarían a 340 mg/día en EEUU o a 9 millones de UI/día en Europa la dosis diaria en pacientes con función renal normal. Estas dosis deberían ser ajustadas en pacientes con función renal alterada. Aunque este esquema terapéutico conduce indudablemente a concentraciones subterapéuticas, los autores cuestionan si las concentraciones consideradas terapéuticas son posibles en todas las situaciones y, por lo tanto, abogan por priorizar la terapia combinada y la seguridad del paciente. Sin embargo, y a pesar de las ventajas teóricas del tratamiento combinado, la mayor eficacia de la terapia combinada vs la monoterapia todavía no ha sido demostrada fehacientemente y deberá ser objeto de estudios en futuros trabajos clínicos.

En resumen, los resultados de nuestro estudio ponen nuevamente de manifiesto que CMS es un fármaco con un estrecho margen terapéutico siendo su principal factor limitante la nefrotoxicidad. Hasta ahora, muchos estudios habían apuntado a que la efectividad de la colistina dependía del lugar de la infección, del patógeno responsable, de la dosis utilizada o del uso de tratamiento simple o combinado. En el presente estudio, sólo la gravedad de las enfermedades de

base y la de la infección actual junto con la presencia de nefrotoxicidad al final del tratamiento estuvieron relacionadas con el pronóstico final. El siguiente aspecto relevante es que nuevamente se demuestra que, con los actuales regímenes de dosificación, parece imposible alcanzar concentraciones plasmáticas consideradas terapéuticas. Este dato, junto con el hecho de que los niveles plasmáticos de colistina no parecen relacionarse con el pronóstico final, hacen cuestionarse las recomendaciones ampliamente aceptadas por toda la comunidad científica de aumentar la dosis total de CMS para poder alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos de colistina [19,22,110,117]. El tercer punto relevante es que según los datos del presente estudio, la presencia de nefrotoxicidad al final del tratamiento tiene un impacto claramente negativo sobre la resolución del cuadro infeccioso y sobre la mortalidad a día 30. Puesto que, como demostramos en el primer trabajo, los niveles plasmáticos de colistina en la fase de equilibrio estacionario están en relación con el desarrollo de nefrotoxicidad tanto a día 7 como al final del tratamiento, estamos ante un factor de riesgo potencialmente modificable. En este escenario, la monitorización de los niveles plasmáticos de colistina en la práctica clínica podría ser una herramienta útil para prevenir el desarrollo de nefrotoxicidad y consecuentemente, mejorar el pronóstico del episodio. Todos estos resultados, llevan inevitablemente a plantear el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que puedan maximizar la eficacia clínica sin aumentar o incluso minimizando el riesgo de nefrotoxicidad y en este sentido, el tratamiento combinado y el uso de moléculas que han demostrado en modelos animales efecto nefroprotector [78,77], son un campo a explorar.

Finalmente decir, que a pesar de que los resultados del trabajo representan la realidad del día a día en la práctica clínica, existen varias limitaciones que deben ser puestas de manifiesto, siendo las más importante su diseño observacional y la heterogeneidad de la muestra en términos del foco de infección y del esquema terapéutico utilizado. Así pues, señalamos nuevamente la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos con una selección más homogénea de pacientes.

Impacto de la TDM de colistina en la práctica clínica diaria

En esta parte final de la investigación el objetivo fue valorar mediante un ensayo clínico el impacto que podría tener realizar TDM de colistina en la práctica clínica.

Ante los resultados de diferentes estudios farmacocinéticos previos [21,22], en el documento de consenso surgido de la primera conferencia mundial sobre polimixinas celebrada en Prato (Italia) en el año 2013, empieza a proponerse la TDM de colistina como una herramienta útil en la práctica clínica. Con la puesta en marcha de esta estrategia se pretende maximizar el efecto antibacteriano y reducir el riesgo de efectos secundarios [46]. Sin embargo, y desde nuestro conocimiento, no existe en el momento actual ningún estudio que haya valorado el impacto de la TDM de colistina en la práctica clínica habitual.

El primer hallazgo de nuestro trabajo y de acuerdo con lo publicado previamente por otros autores [22], fue la gran variabilidad existente entre los niveles alcanzados en los diferentes pacientes. En este trabajo las dosis de colistina pautadas a los pacientes se encontraban entre 1 y 9 millones de UI al día siendo generalmente los pacientes con GFR más elevados los que recibieron las dosis más altas de CMS. Cuando se analizó la relación existente entre los niveles plasmáticos de colistina y las dosis de CMS utilizadas por un lado y los niveles plasmáticos de colistina y la función renal de los pacientes por otro, se vio que a día 3 y a día 7 de tratamiento, existía una correlación inversa entre los niveles plasmáticos y el filtrado glomerular de los pacientes. Sin embargo, no se encontró correlación entre las dosis de colistina y los niveles plasmáticos. Estos resultados están en desacuerdo con los hallazgos de nuestro grupo en la primera

parte de este trabajo en la que se describe una posible farmacocinética lineal de la colistina [28] pero están con concordancia por lo publicado por Garonzik et al en su trabajo poblacional [22]. Se confirma así que la función renal de los pacientes es un cofactor importante en la cinética de la colistina. En este contexto creemos que para homogeneizar los niveles plasmáticos de colistina y alcanzar los niveles pretendidos, el uso de fórmulas como la propuesta por Garonzik, podría ser un buen punto de partida para evitar esta gran variabilidad interindividual.

El segundo hallazgo es que en esta cohorte de pacientes y tanto en la rama de intervención como en la de no intervención, los niveles plasmáticos alcanzados no alcanzaron el objetivo propuesto por Garonzik et al (2,5 mg/L) [22] para una mayor eficacia clínica en el tratamiento de infecciones graves por BGN multirresistentes. En la misma línea, los resultados del índice C_{max}/CMI , también quedaron lejos del objetivo pretendido que era conseguir un cociente C_{max}/CMI superior a 8 mg/L, que es el objetivo recomendado para antibióticos que presentan un comportamiento concentración dependiente [47]. Estos datos ponen de manifiesto que a pesar de la aplicación de un protocolo basado en los índices PK/PD y en la función renal de los pacientes, resulta muy difícil alcanzar niveles considerados terapéuticos sobretodo en pacientes con función renal normal. Además, un aumento de dosis por encima de las dosis actualmente recomendadas (máximo 9 millones UI/día), podría suponer una sobreexposición del riñón a CMS con el consecuente paso posterior a colistina [118] y por lo tanto, un aumento de la nefrotoxicidad.

Las tasas de curación clínica y de mortalidad, fueron similares a lo publicado previamente por otros autores [92,98,106–108]. En este trabajo no se demostró

relación entre los niveles plasmáticos de colistina y la curación clínica ni con la mortalidad. En el momento actual se considera muy importante la administración de los antibióticos en base a postulados farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicodinámicos de cara a maximizar los efectos y disminuir la toxicidad y el desarrollo de resistencias [119]. Esto se ha demostrado con algunas moléculas como el voriconazol en el que niveles de voriconazol en el valle $>$ a $1 \mu\text{g/mL}$ se asocian con un mejor “clinical outcome” [120]. Sin embargo, otros autores estudiando otros antibióticos, tampoco han podido demostrar que el cumplimiento de los postulados teóricos revierta en una mejor respuesta clínica. En un reciente trabajo Cao et al [121] no encontraron relación entre los niveles del valle de vancomicina y la curación clínica y microbiológica de los pacientes. En la misma línea, Jeffres et al [122] tampoco pudieron demostrar asociación entre los niveles de vancomicina y la mortalidad de los pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus*. En nuestro estudio hemos observado que el impacto de la modificación de dosis según la TDM sobre los niveles plasmáticos de colistina es mínimo y este hecho podría explicar la falta de diferencias en los outcomes estudiados entre las dos ramas del estudio.

Otro hallazgo a destacar es que la tasa de nefrotoxicidad al final del tratamiento fue menor en la rama de intervención (35%) que en la de no intervención (45%) si bien las diferencias no fueron significativas. Cuando comparamos la tasa de nefrotoxicidad de la rama de intervención con tasas reportadas por otros autores y con la tasa reportada por nuestro grupo [28,67,92,93,123], estas diferencias se mantienen e incluso se hacen más evidentes (33-55%). El hecho de no alcanzar la significación estadística en este trabajo podría justificarse por el tamaño muestral ya que nuestro grupo ha demostrado previamente que los niveles

plasmáticos de colistina se relacionan con la aparición de nefrotoxicidad de manera independiente [28]. Además este hallazgo ha sido validado recientemente por nuestro grupo en una cohorte prospectiva [124]. En este sentido, la TDM podría ser útil para reducir la incidencia de nefrotoxicidad en estos pacientes, máxime cuando está demostrado por nuestro grupo y otros autores que la nefrotoxicidad asociada a colistina y polimixina B, se relaciona con una mayor mortalidad [28,99,101].

En resumen, los resultados del presente trabajo muestran que la TDM de colistina en la práctica clínica no influye en curación clínica ni en la mortalidad de los pacientes. Esto se debe probablemente a la dificultad de alcanzar niveles plasmáticos e índices PK/PD considerados óptimos y adecuados para cada microorganismo [33] con las dosis de CMS recomendadas en la actualidad.

Sin embargo, y a la vista de los resultados de este estudio y de los obtenidos previamente por nuestro grupo, la TDM podría ser útil para prevenir el desarrollo de nefrotoxicidad en los pacientes en tratamiento con CMS y secundariamente reducir la tasa de mortalidad [28, 125].

Dado el estrecho margen terapéutico que nos ofrece la colistina, se deberían valorar nuevas estrategias terapéuticas frente a las infecciones por BGN multirresistentes como el uso de tratamientos combinados [22,33] y el uso de moléculas capaces de mitigar el efecto nefrotóxico del CMS [78,119,126].

Las principales limitaciones de este estudio son el número reducido de casos y la heterogeneidad de la muestra en cuanto al tipo de infecciones. Sin embargo y a pesar de estas limitaciones, creemos que se trata del primer trabajo que evalúa el impacto de la TDM de la colistina en la práctica clínica diaria y que sus resultados deben tenerse en cuenta y confirmarse en futuros estudios.

CONCLUSIONES

1. La colistina es un fármaco con un estrecho margen terapéutico siendo la nefrotoxicidad el efecto secundario limitante más frecuente.
2. Los niveles plasmáticos de colistina se correlacionan con el desarrollo de nefrotoxicidad tanto a día 7 de tratamiento como al final del mismo. Los niveles plasmáticos de colistina en la fase de equilibrio estacionario (C_{ss}) que mejor predicen el desarrollo de nefrotoxicidad a día 7 y al final del tratamiento son 3,33 mg/L y 2,42 mg/L respectivamente. Con estos puntos se consigue una sensibilidad para la predicción de nefrotoxicidad de 0,46 y 0,42 y una especificidad de 1 y 0,96 respectivamente ($P < 0,001$) El valor predictivo positivo y negativo fue del 100% y del 87,5% a día 7 y del 84,4% y el 62% al final del tratamiento.
3. Con las dosis utilizadas en la práctica clínica habitual, incluyendo aquellos regímenes que utilizan dosis máximas (9 millones de UI/día), y en pacientes sin insuficiencia renal, es difícil alcanzar concentraciones plasmáticas de colistina en la fase de equilibrio estacionario consideradas óptimas (2,5 mg/L).
4. En los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* extremadamente resistente y sensible a colistina, los niveles plasmáticos de colistina en la fase de equilibrio estacionario no se correlacionan con la curación clínica, ni con la mortalidad global a día 30.
5. El desarrollo de nefrotoxicidad durante un curso de tratamiento con CMS, tiene un impacto negativo sobre la tasa de curación y sobre la mortalidad global a día 30.

6. La monitorización terapéutica de colistina y el ajuste de dosis con el objetivo de alcanzar niveles plasmáticos considerados terapéuticos, no consigue mejorar los resultados en cuanto a curación clínica ni mortalidad.
7. Con el ajuste de dosis basado en la monitorización terapéutica de colistina, se objetiva la dificultad en conseguir niveles plasmáticos considerados óptimos. Este hecho se manifiesta sobre todo en pacientes con función renal normal.
8. La monitorización terapéutica de niveles plasmáticos podría tener sentido en la práctica clínica diaria para la prevención de la nefrotoxicidad durante el tratamiento con CMS.

TRABAJOS FUTUROS

Los resultados de este trabajo han dado lugar al planteamiento de nuevos estudios de cara a seguir avanzando en el buen uso de este antibiótico que, en muchos casos, es el último recurso del que disponemos para el tratamiento de infecciones por XDR BGN.

En el momento actual, se está llevando a cabo un proyecto de investigación financiado por el Instituto de Salud Carlos III, convocatoria FIS 2014. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico español liderado desde nuestro hospital que compara la eficacia clínica de la monoterapia con colistina endovenosa frente a la combinación de colistina con meropenem endovenosos en infecciones invasivas por *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente, sensible a colistina. (EudraCT: 2013-005583-25).

Los nuevos proyectos de futuro aún pendientes de concretar, serían proyectos de investigación translacional que estarían en la línea de estrategias de nefroprotección en pacientes en tratamiento con CMS con moléculas que ya han demostrado su eficacia en trabajos experimentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Health a P, Brews C. As Antibiotic Discovery Stagnates ... New York **2004**;
2. Policy IP. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin. Infect. Dis.* **2010**; 50:1081–1083.
3. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2006**; 42:657–68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16447111>. Accessed 2 February 2015.
4. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat. Rev. Discov.* **2007**; 6:29–40.
5. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet. Infect. Dis.* **2011**; 11:381–93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530894>. Accessed 28 January 2015.
6. Biswas S, Brunel J-M, Dubus J-C, Reynaud-Gaubert M, Rolain J-M. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **2012**; 10:917–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23030331>.
7. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect. Dis.* **2006**; 6:589–601.
8. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**; 60:1206–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878146>. Accessed 3 February 2015.
9. Couet W, Gregoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**; 18:30–39.

10. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin. Microbiol. Rev.* **2008**; 21:449–65. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2493081&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 25 January 2015.
11. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**; 25:11–25.
12. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**; 66:2070–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715434>. Accessed 3 February 2015.
13. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2014**; 78:443–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24492025>. Accessed 3 February 2015.
14. Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics. *Future Microbiol.* **2013**; 8:711–24. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3852176&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 3 February 2015.
15. Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. Structure--activity relationships of polymyxin antibiotics. *J. Med. Chem.* **2010**; 53:1898–916. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2907661&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 3 February 2015.
16. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**; 50:1953–1958.
17. Nation RL, Li J, Cars O, et al. Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clin. Infect. Dis.* **2014**; 58:139–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107410>. Accessed 15 January 2015.

18. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2012**; 74:213–223.
19. Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin-back to basic PK/PD. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2011**; 11:464–469.
20. Press Release Article : National Alert Issued: Dosing Confusion with Colistimethate for Injection.
21. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, 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**; 53:3430–3436.
22. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**; 55:3284–3294.
23. He H, Li J-C, Nation RL, et al. Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**; 68:2311–7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3772743&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 5 February 2015.
24. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**; 47:1364–70. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=152538&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 5 February 2015.
25. No Title. In: *Monographs for colistimethate sodium and colistin sulfate*. In: *United States Pharmacopeia 36*. Rockville MD: The United States Pharmacopeial.
26. No Title. In: *European Pharmacopoeia 8.0 2014*. Strasborug: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe: 2014: 1960–2.
27. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Pharmacokinetics of colistin

- methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**; 49:4814–5. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1280168&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 5 February 2015.
28. Sorlí L, Luque S, Grau S, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect. Dis.* **2013**; 13:380. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3765824&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
29. Luque S, Sorli L, Li J, et al. Effective removal of colistin methanesulphonate and formed colistin during intermittent haemodialysis in a patient infected by polymyxin-only-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Chemother.* **2014**; 26:122–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090909>. Accessed 5 February 2015.
30. Dudhani R V, Nation RL, Li J. Evaluating the stability of colistin and colistin methanesulphonate in human plasma under different conditions of storage. *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**; 65:1412–5. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2882872&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 5 February 2015.
31. Theuretzbacher U. Product information for parenteral colistin varies substantially across Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**; 69:1987–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633204>. Accessed 5 February 2015.
32. Couet W, Gregoire N, Gobin P, 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**; 89:875–879.
33. Ortwine JK, Kaye KS, Li J, Pogue JM. Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances. *Pharmacotherapy* **2015**; 35:11–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25187500>. Accessed 4 February 2015.
34. Gilbert, DN, Moellering RCJr, Eliopoulos GM, Chambers HF SM. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 43rd ed. 2013.
35. Dudhani R V., Turnidge JD, Nation RL, 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**; 65:1984–1990. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2920176&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 17 March 2015.
36. Dudhani R V, Turnidge JD, Coulthard K, et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**; 54:1117–24. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2826009&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 17 March 2015.
37. Wallace SJ, Li J, Nation RL, et al. Subacute Toxicity of Colistin Methanesulfonate in Rats: Comparison of Various Intravenous Dosage Regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**; 52:1159–1161. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2258545&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 17 March 2015.
38. Bergen PJ, Li J, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW. 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**; 61:636–642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227094>. Accessed 17 March 2015.
39. No Title. In: International Standards Organization. ISO 20776-1:2006 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems–susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices–part 1: referenc.
40. Albur M, Bowker NK, MacGowan A. Colistin MIC testing: the effect of different types of microtitre trays and surfactant Tween 80 in broth microdilution method. In: 52nd Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco: 2012.
41. Arhin FF, Sarmiento I, Belley A, et al. Effect of polysorbate 80 on oritavancin binding to plastic surfaces: implications for susceptibility testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**; 52:1597–603. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2346630&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 6 February 2015.

42. Rennie RP, Koeth L, Jones RN, et al. Factors influencing broth microdilution antimicrobial susceptibility test results for dalbavancin, a new glycopeptide agent. *J. Clin. Microbiol.* **2007**; 45:3151–4. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2045359&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 6 February 2015.
43. Hindler JA, Humphries RM. Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *J. Clin. Microbiol.* **2013**; 51:1678–84. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3716094&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 6 February 2015.
44. Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN. Use of a surfactant (polysorbate 80) to improve MIC susceptibility testing results for polymyxin B and colistin. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2012**; 74:412–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102558>. Accessed 6 February 2015.
45. Mohamed AF, Cars O, Friberg LE. A pharmacokinetic/pharmacodynamic model developed for the effect of colistin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro with evaluation of population pharmacokinetic variability on simulated bacterial killing. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**; 69:1350–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474432>. Accessed 6 February 2015.
46. Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet. Infect. Dis.* **2014**; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459221>. Accessed 13 January 2015.
47. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: A prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin. Ther.* **2008**; 30:143–151. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291808000635>.
48. Daikos GL, Skiada A, Pavleas J, et al. Serum bactericidal activity of three different dosing regimens of colistin with implications for optimum clinical use. *J. Chemother.* **2010**; 22:175–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566422>. Accessed 31 July 2015.
49. Karnik ND, Sridharan K, Jadhav SP, et al. Pharmacokinetics of colistin in critically ill patients with multidrug-resistant Gram-negative bacilli

- infection. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**; 69:1429–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23508665>. Accessed 31 July 2015.
50. Gunn JS. The Salmonella PmrAB regulon: lipopolysaccharide modifications, antimicrobial peptide resistance and more. *Trends Microbiol.* **2008**; 16:284–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467098>. Accessed 17 January 2015.
51. Gunn JS, Lim KB, Krueger J, et al. PmrA-PmrB-regulated genes necessary for 4-aminoarabinose lipid A modification and polymyxin resistance. *Mol. Microbiol.* **1998**; 27:1171–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9570402>. Accessed 12 February 2015.
52. Zhou Z, Ribeiro AA, Lin S, Cotter RJ, Miller SI, Raetz CR. Lipid A modifications in polymyxin-resistant *Salmonella typhimurium*: PMRA-dependent 4-amino-4-deoxy-L-arabinose, and phosphoethanolamine incorporation. *J. Biol. Chem.* **2001**; 276:43111–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535603>. Accessed 12 February 2015.
53. Shi Y, Cromie MJ, Hsu F-F, Turk J, Groisman EA. PhoP-regulated *Salmonella* resistance to the antimicrobial peptides magainin 2 and polymyxin B. *Mol. Microbiol.* **2004**; 53:229–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225317>. Accessed 12 February 2015.
54. Gunn JS, Ryan SS, Van Velkinburgh JC, Ernst RK, Miller SI. Genetic and functional analysis of a PmrA-PmrB-regulated locus necessary for lipopolysaccharide modification, antimicrobial peptide resistance, and oral virulence of *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Infect. Immun.* **2000**; 68:6139–46. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=97691&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 12 February 2015.
55. McPhee JB, Lewenza S, Hancock REW. Cationic antimicrobial peptides activate a two-component regulatory system, PmrA-PmrB, that regulates resistance to polymyxin B and cationic antimicrobial peptides in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol. Microbiol.* **2003**; 50:205–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507375>. Accessed 12 February 2015.
56. Azad MAK, Finnin BA, Poudyal A, et al. Polymyxin B induces apoptosis in

- kidney proximal tubular cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**;
Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3754291&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 12 February 2015.
57. Shahbazi F, Dashti-Khavidaki S. Colistin: efficacy and safety in different populations. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2015**; 8:423–448. Available at: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/17512433.2015.1053390>.
58. Falagas ME, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**; 33:503.e1–503.e13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168333>. Accessed 10 August 2015.
59. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN. Emerging infections in burns. *Surg. Infect. (Larchmt)*. **2009**; 10:389–97. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2956561&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 10 August 2015.
60. Cho YS, Yim H, Yang HT, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of multiresistant Gram-negative organisms in major burn patients in South Korea. *Infection* **2012**; 40:27–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21898119>. Accessed 10 August 2015.
61. Turkoglu M, Dizbay M, Ciftci A, et al. Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**; 39:142–145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115538>. Accessed 23 June 2014.
62. Koomanachai P, Landersdorfer CB, Chen G, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in end-Stage renal disease patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**; 58:440–446.
63. Karvanen M, Plachouras D, Friberg LE, et al. Colistin methanesulfonate and colistin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**; 57:668–71. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3535942&to>

- ol=pmcentrez&rendertype=abstract. Accessed 10 August 2015.
64. Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Continuous renal replacement therapy-related strategies to avoid colistin toxicity: a clinically orientated review. *Blood Purif.* **2014**; 37:291–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096804>. Accessed 10 August 2015.
 65. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**; 54:4503–4505.
 66. Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin. Microbiol. Infect.* **2008**; 14:816–827.
 67. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.* **2006**; 12:1227–1230.
 68. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol. Infect.* **2013**; 141:1214–22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954403>. Accessed 9 February 2015.
 69. Velkov T, Bergen PJ, Lora-Tamayo J, Landersdorfer CB, Li J. PK/PD models in antibacterial development. *Curr. Opin. Microbiol.* **2013**; 16:573–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3834155&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 12 February 2015.
 70. Kwa ALH, Loh C, Low JGH, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* **2005**; 41:754–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16080101>. Accessed 12 February 2015.
 71. Mubareka S, Rubinstein E. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit. Care* **2005**; 9:29–30. Available at:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1065117&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 12 February 2015.
72. Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* **2012**; 117:1335–47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132092>. Accessed 12 February 2015.
 73. Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gundogan K, Doganay M. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J. Infect. Chemother.* **2012**;
 74. W S Yapa S, Li J, Patel K, et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**; 58:2570–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3993267&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 12 February 2015.
 75. W S Yapa S, Li J, Porter CJH, Nation RL, Patel K, McIntosh MP. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate in rats: achieving sustained lung concentrations of colistin for targeting respiratory infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**; 57:5087–95. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3811457&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 12 February 2015.
 76. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst. Rev.* **2013**; 4:CD007639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633344>. Accessed 12 February 2015.
 77. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**; 67:452–459.
 78. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Melatonin attenuates colistin-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**; 55:4044–4049.
 79. Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, Nation RL, Li J,

- Thamlikitkul V. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**; 59:3224–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801556>. Accessed 31 July 2015.
80. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit. Care* **2006**; 10:R27.
81. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin. Med. Res.* **2006**; 4:138–146.
82. Marchaim D, Chopra T, Pogue JM, et al. Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in metropolitan Detroit, Michigan. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**; 55:593–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3028794&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 12 February 2015.
83. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin. Infect. Dis.* **2011**; 53:60–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653305>. Accessed 11 February 2015.
84. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet. Infect. Dis.* **2008**; 8:751–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022191>. Accessed 12 February 2015.
85. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* **2002**; 39:S1–266.
86. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, workgroup ADQI. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* **2004**; 8:R204–12.
87. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.* **1994**; 47:1245–1251.

88. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **1985**; 13:818–829.
89. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* **1992**; 20:864–874.
90. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Johnson DW. A simple method for the assay of colistin in human plasma, using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate in solid-phase extraction cartridges and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl.* **2001**; 761:167–175.
91. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am. J. Infect. Control* **1988**; 16:128–140.
92. Montero M, Horcajada JP, Sorli L, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* **2009**; 37:461–465.
93. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**; 47:2659–2662.
94. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect. Dis.* **2005**; 5:1.
95. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin. Infect. Dis.* **2011**; 53:879–884.
96. Hartzell JD, Neff R, Ake J, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin. Infect. Dis.* **2009**; 48:1724–1728.
97. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J. Infect.* **2011**; 62:187–190.
98. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, 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**; 54:1720–1726.
99. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* **2008**; 73:538–546.
100. Phe K, Johnson ML, Palmer HR, Tam VH. Validation of a model to predict the risk of nephrotoxicity in patients receiving colistin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**; 58:6946–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25136012>. Accessed 2 February 2015.
101. Ko H, Jeon M, Choo E, et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron.Clinical Pract.* **2011**; 117:c284–8.
102. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou 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**; 35:194–199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006471>. Accessed 23 June 2014.
103. Paul M, Bishara J, Levcovich A, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**; 65:1019–1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299494>. Accessed 23 June 2014.
104. Khawcharoenporn T, Pruetchongpun N, Tiamsak P, Rutchanawech S, Mundy LM, Apisarnthanarak A. Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2014**; 43:378–382.
105. Peña C, Gómez-Zorrilla S, Oriol I, et al. Impact of multidrug resistance on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia outcome: predictors of early and crude mortality. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2013**; 32:413–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344827>.
106. Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Infect. Dis.* **1999**; 28:1008–1011.

107. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**; 35:297–300.
108. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit. Care* **2003**; 7:R78–83.
109. Moise P a, Amodio-Groton M, Rashid M, et al. Multicenter evaluation of the clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant β -lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**; 57:1192–200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254428>.
110. Rao GG, Ly NS, Haas CE, et al. New dosing strategies for an old antibiotic: Pharmacodynamics of front-loaded regimens of colistin at simulated pharmacokinetics in patients with kidney or liver disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**; 58:1381–1388.
111. Zaidi STR, Al Omran S, Al Aithan ASM, Al Sultan M. Efficacy and safety of low-dose colistin in the treatment for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014;
112. Yilmaz GR, Bastug AT, But A, et al. Clinical and microbiological efficacy and toxicity of colistin in patients infected with multidrug-resistant gram-negative pathogens. *J. Infect. Chemother.* **2013**; 19:57–62.
113. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**; 50:2946–50. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1563544&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 20 March 2015.
114. Meletis G, Tzampaz E, Sianou E, Tzavaras I, Sofianou D. Colistin heteroresistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**; 66:946–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21393203>. Accessed 20 March 2015.
115. Bergen PJ, Forrest A, Bulitta JB, et al. Clinically relevant plasma

- concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamic activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**; 55:5134–42. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3195049&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 23 February 2015.
116. Lora-Tamayo J, Murillo O, Bergen PJ, et al. Activity of colistin combined with doripenem at clinically relevant concentrations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro dynamic biofilm model. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**; 69:2434–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833752>. Accessed 15 October 2014.
117. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann. Intensive Care* **2011**; 1:30.
118. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**; 53:837–840. Available at: <http://search.proquest.com/docview/217670475?accountid=14708>.
119. Opal SM, Calandra T. Antibiotic usage and resistance: gaining or losing ground on infections in critically ill patients? *JAMA* **2009**; 302:2367–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952325>. Accessed 17 October 2015.
120. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin. Infect. Dis.* **2008**; 46:201–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18171251>. Accessed 17 October 2015.
121. Cao G, Liang X, Zhang J, et al. Vancomycin serum trough concentration vs. clinical outcome in patients with gram-positive infection: a retrospective analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2015**; :n/a–n/a. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383121>. Accessed 17 October 2015.
122. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices.

- Chest **2006**; 130:947–55. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035423>. Accessed 11
September 2015.
123. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**; 18:18–29. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22168320>.
124. S. Luque, L. Sorlí, S. Grau, N. Campillo et al. Validation of plasma concentration cut-off value of colistin as a predictor for nephrotoxicity in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections [Abstract]. 2nd International Conference on Polymyxins O-1.
125. Sorlí L, Luque S, Campillo N et al. Colistin plasma levels do not predict clinical outcome in patients with infections due to multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. 1st International Conference on Polymyxins O-3.
126. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, 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**; Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354965>. Accessed 15
September 2015.