

Editorial

Colistimetato: un viejo antimicrobiano recuperado por nuevas evidencias científicas

J.L. Muñoz Bellido y J.A. García-Rodríguez

*Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca;
Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica, Universidad de Salamanca*

Las polimixinas constituyen un grupo de antimicrobianos antiguo, disponible para su uso terapéutico desde hace más de 50 años. La colistina se describió en 1947 (1), se introdujo en clínica en 1952 y se utilizó hasta los primeros años 1980 para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gramnegativas. Su utilización sistémica cayó en desuso una vez fueron apareciendo otros antimicrobianos con alta potencia frente a gramnegativos y menos tóxicos, como las cefalosporinas de segunda y tercera generación. Siempre han sido un grupo frente al que se han tenido notables reservas. Aparte de su espectro, restringido a gramnegativos, y su escasa absorción oral, existe el convencimiento generalizado de que se trata de antimicrobianos con una gran toxicidad, sobre todo renal. Se ha venido considerando que en torno al 20% de los pacientes tratados con colistina por vía sistémica desarrollan algún grado de nefrotoxicidad, con elevación de la creatinina sérica y sedimento urinario patológico. Ello ha hecho que, durante años, su utilización por vía sistémica haya estado casi proscrita, salvo en circunstancias extremas, quedando su uso restringido a la vía tópica, a la administración oral con el fin de conseguir una descontaminación digestiva selectiva en inmunodeprimidos, y como uso más relevante su administración en aerosol en pacientes con fibrosis quística, por una parte, y

por otra para prevenir infecciones respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de riesgo ingresados en UCI. Sin embargo, recientemente han aparecido diversas publicaciones que auguran a la colistina en administración sistémica (sulfometil colistina o colistimetato) un uso amplio en terapéutica humana, mayor del que ha venido teniendo en los últimos 25 años. Estas aportaciones sugieren que la colistina puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de las infecciones por gramnegativos multiresistentes en un futuro próximo.

¿Qué es lo que ha modificado de esta manera las perspectivas terapéuticas del colistimetato? Una de las causas de esta reevaluación de la colistina es la creciente prevalencia de gramnegativos multiresistentes, como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*, que en su mayoría se mantienen sensibles a la colistina. Estudios recientes reflejan que, en aislamientos de finales de la década de 1990, el 16% de las cepas de *P. aeruginosa* eran resistentes al menos a tres de los antimicrobianos antipseudomónicos considerados básicos (piperacilina, ceftazidima, imipenem, gentamicina, amikacina y ciprofloxacino), y el 1% eran resistentes a todos ellos (2). Varios estudios españoles confirman esta circunstancia también en *Acinetobacter*, con cifras de resistencia a ceftazidima, tobramicina,

ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam y cefepima superiores al 50%, y del 11,6% a imipenem (3, 4). Sin embargo, la resistencia a la colistina en este tipo de microorganismos no va más allá del 2%, situación similar a la que se observa en estudios europeos.

No es tampoco ajena a esta situación la mayor difusión entre otros gramnegativos, como enterobacterias, de mecanismos de resistencia que afectan a los betalactámicos más modernos, como es la presencia de betalactamasas de espectro extendido o de carbapenemasas de codificación plasmídica, y que con cierta frecuencia suman altos grados de resistencia a otros antimicrobianos, como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas.

A estos hechos hay que añadir una cierta parálisis en el desarrollo de nuevos antimicrobianos eficaces frente a este grupo de microorganismos, ya que en los últimos diez años no se han producido avances significativos en este campo. Todo ello ha contribuido a recuperar la colistina como una posibilidad terapéutica cuyo uso obligado va siendo cada vez más frecuente, incluso asumiendo una toxicidad teóricamente alta.

Por otro lado, los datos más recientes sugieren que en los estudios sobre toxicidad previos a los años 1980 ésta fue sobrevalorada, probablemente como consecuencia de un diseño inadecuado de los estudios y una mala selección y seguimiento de los pacientes. Trabajos recientes, en su mayoría con pacientes en situación crítica, indican que, si bien un cierto grado de toxicidad renal es relativamente frecuente, la elevación de la creatinina no suele ser excesiva y prácticamente siempre revierte al final del tratamiento; y la neurotoxicidad es muy infrecuente, siempre que se respeten las dosificaciones y se controlen adecuadamente sus concentraciones. A pesar de que se observa una cierta heterogeneidad en los resultados, la mayor parte de los ensayos muestran que la toxicidad renal es infrecuente y, cuando aparece, suele ser reversible. Un estudio reciente (5) encuentra un empeoramiento de la función renal en el 30% de los pacientes, con elevación de la urea y la creatinina, pero en todos los casos esta situación se normalizó antes de un mes. No obstante, otra publicación (6), sobre pacientes con características similares y con administración de colistina tanto intramuscular como intravenosa, no detectó alteraciones significativas de las cifras de urea y creatinina séricas en ninguno de ellos. Finalmente, un estudio (7) publicado ese mismo año sobre 19 pacientes con infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes que habían recibido colistina durante más de cuatro semanas, mostró una elevación media de los títulos de creatinina de 0,25 mg/dl, sin signos de neurotoxicidad significativos. Los autores concluyen que la colistina debe considerarse como opción en

pacientes infectados por microorganismos gramnegativos multirresistentes.

Además, ha de tenerse en cuenta que esos índices de fallo renal pueden estar siendo sobrevalorados, al achacar a la colistina alteraciones de la función renal que pueden tener otro origen. Así, en una publicación (8) sobre pacientes con neumonía por *Acinetobacter* asociada a ventilación asistida, tanto la evolución favorable como los índices de fallo renal son similares a los que se observan en pacientes de parecidas características tratados con imipenem, e incluso la mortalidad es ligeramente inferior en los pacientes tratados con colistina.

Desde el punto de vista de su eficacia terapéutica, algunos modelos experimentales previos sugerían que, en infecciones respiratorias por *Acinetobacter* resistentes a los carbapenemes, el comportamiento de la colistina como tratamiento sistémico es mediocre, inferior al de fármacos como imipenem o sulbactam, tanto de manera aislada como en combinación (9, 10). Estos datos, no obstante, discrepan con otros estudios *in vitro* y con experiencias clínicas. Ello podría deberse, al menos en parte, al tipo de infección considerada, ya que algunos ensayos clínicos en infecciones respiratorias muestran resultados con colistina muy inferiores a los de otros cuadros clínicos (5). Otros estudios experimentales, también con infecciones por *Acinetobacter* con sensibilidad reducida al imipenem, pero en este caso endocarditis, muestran que la colistina esterilizó los hemocultivos, si bien es cierto que no fue capaz de esterilizar totalmente las vegetaciones (11).

Experiencias clínicas recientes muestran, en general, un buen comportamiento de la colistina. Una publicación (5) de 1999 sobre 59 pacientes con infecciones de diversa localización por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* multirresistentes muestra cómo, a dosis máximas de 300 mg/día, la evolución fue en conjunto muy favorable. Otros estudios (12, 13), también recientes, sobre infecciones por gramnegativos multirresistentes en pacientes graves, muestran resultados similares, con porcentajes de éxito en torno al 60% a 70%.

La mayor parte de la experiencia clínica moderna con colistina se refiere casi exclusivamente a *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. No obstante, existen algunos datos relativos a infecciones por enterobacterias multirresistentes (14), también con buenos resultados, aunque demasiado escasos como para permitir extraer conclusiones.

En definitiva, la prevalencia de gramnegativos multirresistentes va en aumento, y no es descartable que se incremente en el futuro, a partir de las mismas o de otras especies. El colistimetato mantiene una buena actividad *in vitro* y bajos grados de resistencia en este tipo de microorganismos. Los datos más recientes sugieren una toxicidad mu-

cho más aceptable de lo que se sospechaba, y una notable eficacia clínica, si se tienen en cuenta las circunstancias clínicas en que habitualmente se recurre a este fármaco. Además, los nuevos datos sobre su farmacocinética, obtenidos con metodologías más fiables que los antiguamente disponibles, permitirán una mejora sustancial de su uso (15).

Aunque nunca va a constituir una opción terapéutica de entrada, salvo en circunstancias excepcionales, el uso de colistina en pacientes con infecciones por microorganismos gramnegativos multirresistentes puede convertirse, en un futuro próximo, en un recurso utilizado con menores reservas y con perspectivas de eficacia sensiblemente mejores de lo que se venía sospechando por muchos profesionales.

Correspondencia: Juan Luis Muñoz Bellido, Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Pº de San Vicente nº 108, 37007 Salamanca. Tel.: 923 26 48 25. Fax: 923 26 22 61. e-mail: jlmubel@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Benedict, R.G., Langlykke, A.F. *Antibiotic activity of Bacillus polymyxa*. J Bacteriol 1947; 54: 24-25.
2. Livermore, D.M. *Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: Our worst nightmare?* Clin Infect Dis 2002; 34: 634-640.
3. Alonso, R., Fernández-Aranguiz, A., Colom, K., Herreras, A., Cisterna, R. *Perfil de aislamientos bacterianos y sensibilidad antimicrobiana. Estudio multicéntrico mediante corte de un día*. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 384-393.
4. López-Hernández, S., Alarcón, T., López-Brea, M. *Evolución de la sensibilidad antimicrobiana en aislamientos clínicos de Acinetobacter baumannii (1995-1997)*. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 394-400.
5. Levin, A.S., Barone, A.A., Penco, J. y cols. *Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999; 28: 1008-1011.
6. Berlana, D., Llop, J.M., Fort, E., Badia, M.B., Jodar, R. *Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections*. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 39-47.
7. Falagas, M.E., Rizos, M., Bliziotis, I.A., Rellos, K., Kasiakou, S.K., Michalopoulos, A. *Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin*. BMC Infect Dis 2005; 5: 1.
8. Garnacho, J., Solé-Violan, J., Sa-Borges, M., Díaz, E., Rello, J. *Clinical impact of pneumonia caused by Acinetobacter baumannii in intubated patients: A matched cohort study*. Crit Care Med 2003; 3: 2478-2482.
9. Montero, A., Ariza, J., Corbella, X. y cols. *Efficacy of colistin versus β -lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1946-1952.
10. Montero, A., Ariza, J., Corbella, X. y cols. *Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in a mouse pneumonia model*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 1085-1091.
11. Rodríguez-Hernández, M.J., Jiménez-Mejías, M.E., Pichardo, C., Cúberos, L., García-Curiel, A., Pachón, J. *Colistin efficacy in an experimental model of Acinetobacter baumannii endocarditis*. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 581-584.
12. Linden, P.K., Kusne, S., Coley, K., Fontes, P., Kramer, D.J., Paterson, D. *Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37: 154-160.
13. Markou, N., Apostolakis, H., Koumoudiou, C. y cols. *Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients*. Crit Care 2003; 7: 78-83.
14. Karabinis, A., Paramythiotou, E., Mylona-Petropoulou, D. y cols. *Colistin for Klebsiella pneumoniae-associated sepsis*. Clin Infect Dis 2004; 38: 7-9.
15. Li, J., Nation, R.L., Milne, R.W., Turnidge, J.D., Coulthard, K. *Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria*. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 11-25.