

Carta al Director

María Pilar Ortega-García¹
Vicente Abril-López de
Medrano²
Concepción Gimeno-
Cardona³

Cambio en la dosificación de colistimetato sódico en el paciente crítico

¹Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

³Servicio de Microbiología Clínica, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Sr. Editor: las bacterias gramnegativas multirresistentes constituyen un grave problema emergente en nuestro entorno y la optimización terapéutica se torna fundamental, especialmente en el paciente crítico. La colistina es un antibiótico de la familia de las polimixinas activo frente a bacterias gram negativas. Debido a la antigüedad del fármaco y al largo periodo en desuso, la evidencia científica disponible sobre eficacia, seguridad y farmacocinética es escasa¹⁻². Se comercializó en España como medicamento de uso intravenoso en forma de colistimetato sódico (CMS), que es un profármaco inactivo de la colistina. La conversión sistémica es baja, 7-16%, y se debe a que el aclaramiento de CMS a colistina es menor que el aclaramiento renal de CMS, que es del 60%. Esto es especialmente relevante en pacientes con función renal normal, en cambio a menor aclaramiento de creatinina (CICr) menor aclaramiento renal de CMS y por tanto, una parte mayor del CMS se convierte en colistina¹. Los datos de los últimos estudios observacionales publicados ponen de manifiesto la utilidad de CMS como terapia de rescate frente a microorganismos multirresistentes y una menor incidencia de nefro y neurotoxicidad respecto a los estudios iniciales², así como que la dosis recomendada en ficha técnica es infraterapéutica porque no permite alcanzar un área bajo la curva (AUC) suficiente¹. Con todas estas incertidumbres se planteó desde la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica (ClyPA) la necesidad de revisar las últimas evidencias sobre dosificación de colistina-CMS.

Colistina es un antibiótico bactericida concentración-dependiente, por lo que el índice farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) más predictivo de actividad bactericida y por tanto de efectividad es el AUC/CMI. En modelos murinos de infección muscular y pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*

y *Acinetobacter baumannii* se requería un $AUC_{0-24h}/CMI = 60^1$. Teniendo en cuenta que CMS se usa para el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos multirresistentes con CMI para colistina de alrededor de 1 mg/L, se debería alcanzar un $AUC_{0-24h} = 60 \text{ mg} \times \text{h/L}$. Para ello es necesario alcanzar una concentración plasmática media en estado estacionario de como mínimo 2,5 mg/L, aunque en algunos casos podría ser necesario alcanzar los 4 mg/L³. Con estas premisas se realizó un estudio de farmacocinética poblacional de CMS y colistina en pacientes críticos que propuso unas fórmulas para el cálculo de dosis de CMS. El CICr es la variable clave para calcular la dosis de mantenimiento, sin embargo la dosis de choque depende del peso³. Con los datos de este estudio se consensuó en la ClyPA una recomendación de dosificación de CMS en pacientes críticos que se muestra en la figura 1 y que se puso en marcha el mes de mayo de 2015.

Se ha evaluado la efectividad y seguridad del uso de altas dosis de colistina en pacientes críticos con infecciones por microorganismos gram negativos sensibles. Dosis de choque de 9 millones y dosis de mantenimiento de 4,5 millones cada 12 horas de CMS alcanzaron un 82,1% (23/28) de curación clínica y 17,8% (5/28) pacientes presentaron deterioro de la función renal que requirió reducción de la dosis, pero no suspensión, y que fue reversible tras la retirada del CMS⁴.

La dosis de choque y las dosis altas de mantenimiento cada 12 horas son muy importantes para alcanzar la curación clínica ya que aumentan las concentraciones pico, necesarias para alcanzar $AUC_{0-24h}/CMI > 60$, y disminuyen los valles que podrían estar relacionados con la nefrotoxicidad como sucede con los aminoglucósidos. Un estudio farmacocinético reciente encuentra que mayores dosis con mayor ampliación del intervalo aumentan la exposición a CMS permitiendo alcanzar un AUC_{0-24h}/CMI por encima de 60⁵.

Una reciente revisión recoge todos estos datos y concluye en la necesidad de usar dosis de choque, de ajustar la dosis de mantenimiento según la función renal o si el paciente es-

Correspondencia:
María Pilar Ortega García
Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Av/Tres Cruces nº2 46014 Valencia
Teléfono: 963131855
E-mail: ortega_mpi@gva.es

- En pacientes con infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes pero sensibles a colistina se deben usar dosis altas divididas en 2 dosis diarias, con una dosis de choque previamente, además de combinar el CMS con otros antibióticos. La equivalencia entre colistina y CMS es 30 mg CB = 80 mg CMS = 1 millón UI CMS.

- Dosis de choque: CMS (millones UI)

$$\frac{C_{ss} \times 2 \times \text{peso}}{30}$$

C_{ss}: concentración plasmática objetivo de colistina en estado estacionario. Depende de la CMI, de la gravedad y de la localización de la infección y oscila entre 2,5-4 mg/L.

Peso (kg): usar el valor más bajo del peso real o del ideal

De forma estándar la dosis de choque puede ser 9 millones. Nunca se deben superar los 10 millones UI de CMS.

- Dosis de mantenimiento: A las 24 de la dosis de choque. CMS (millones UI)

$$\frac{CICr \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} + 30}{30}$$

Esta dosis se reparte en 2 dosis diarias si CICr < 10 mL/min/1,73m² o 2-3 dosis diarias si CICr ≥ 10 mL/min/1,73 m². Este cálculo se puede simplificar asumiendo para un adulto de unos 70 kg con función renal normal una dosis de 4,5 millones cada 12 horas. Se recomienda mantener el criterio de utilizar como máximo 10 millones UI de CMS/día.

- En pacientes en hemodiálisis la dosis de choque es la misma, 9 millones UI y la dosis de mantenimiento 1-1,5 millones UI cada 12 horas. Los días de HD se deberá suplementar con el 50% de la dosis diaria de mantenimiento calculada, si la dosis de CMS se inicia una hora antes de finalizar la HD o con un 30% de la dosis de mantenimiento si la dosis de CMS se administra tras haber finalizado la HD.

- En pacientes con técnicas continuas de reemplazo renal la dosis de CMS es la misma que en pacientes con función renal normal.

Figura 1 | Recomendación de la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica para la dosificación de colistimetato sódico (CMS) en pacientes críticos

tá sometido a técnicas de reemplazo renal y la necesidad de combinar con otros antibióticos en infecciones producidas por microorganismos con CMI > 1 mg/L o cuando el inóculo es muy grande o la infección afecta a tejidos profundos (pulmón), especialmente en pacientes con buena función renal, haciendo hincapié en que a pesar de los estudios más recientes aún quedan preguntas importantes que resolver como por ejemplo el efecto sinérgico de las combinaciones⁶.

La implementación de protocolos de uso adecuado de colistina nos parece crucial para conseguir el éxito terapéutico y evitar el desarrollo de resistencias.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

BIBLIOGRAFÍA

- Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin – back to basic PK/PD. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11(5): 464–9.
- Luque S, Grau S, Berenguer N, Horcajada JP, Sorlí L, Montero MM, et al. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(4):287–96.
- Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55(7):3284.
- Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Luigia Spada M, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12):1720–6.
- Luque S, Grau S, Valle M, Sorlí L, Horcajada JP, Segura C, et al. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistimethate sodium (CMS) and colistin between three different CMS dosage regimens in a critically ill patient infected by a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:178–81.
- Landersdorfer CB, Nation RL. Colistin: How should it be dosed for the critically ill? *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:126–35.