



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

EVALUACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE COLISTÍN DENTRO DE UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD

Informe de Internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica para optar al
Título de Químico Farmacéutico

Cristóbal Felipe Monzón Tapia

Patrocinante

Prof. Dra. Elena María Vega.

Directores

Prof. Dra. Marcela Jirón.

QF Fernanda Ávila O.
Sección de Infectología
Hospital Clínico Universidad de Chile

Año 2018
Santiago de Chile

Agradecimientos

Es raro estar escribiendo agradecimientos, lo había dejado para el final porque lo sentía hasta un poco surrealista, saber que es el final. Recuerdo mucho que como hasta tercer año de u sentía dudas con la carrera, porque a uno le pasaban mucha química y poca farmacia, sentía que no sabía qué era lo que estaba estudiando. Es raro ponerse a pensar en eso ahora, pero mirando hacia atrás, más satisfecho no podría estar.

Primero que todo le agradezco a mi familia. Mis padres, mi hermano, mi cuñada, por la compañía, por el cariño, por escucharme mientras converso desde el otro lado de la casa y por estar siempre conmigo, gracias a ustedes soy quien soy. Se lo debo todo a ustedes.

Agradezco también a mis pichoncitos, por estos seis años de u y de buenos momentos, por las horas de estrés y por los viernes en la tarde, por los cahuines, los memes y zooms, las fotos de palomas, y por soportar mis infinitos chistes fomes, de verdad los quiero mucho, incluso a ti Pavlo. Nos quedan hartos años más por delante.

Agradezco a Fernanda por permitirme desarrollar esta memoria. Feña, eres una gran persona, agradezco toda tu ayuda y consejos, tu hospitalidad, tu disposición, tu enseñanza, tu capacidad de meterme presión, de verdad gracias por todo. Agradezco al equipo de Infectología, Dr. Luppi, Dr. Olivares y Dra. Dabanch, por permitirme hacer mi Internado, por las sugerencias, y por enseñarme tantas cosas de las que yo no tenía la más mínima idea. También le agradezco a Matilde, por las conversaciones, por enseñarme también hartas cosas, y en cierta manera, por compartir también la sensación de estrés eterno.

Finalmente agradezco a mis compañeritos de Internado por las risas, los memes, la música, y por aceptarme mientras me colaba en la sala repleta de puros MI. Agradezco a Tamara por la preocupación y las largas conversaciones, a toda la gente que me prestó su ayuda en el hospital –en especial desde Archivo–, a la profesora Elena por su gran ayuda y disposición, y agradezco a la profesora Marcela por darme esta oportunidad en esta pequeña pincelada de lo que se viene en la vida profesional.

Tabla de contenidos

| | |
|--|----|
| Resumen | iv |
| Abstract | vi |
| Introducción | 1 |
| Objetivos del estudio..... | 4 |
| Objetivo general | 4 |
| Objetivos específicos | 4 |
| Metodología del estudio | 5 |
| Diseño del estudio | 5 |
| Participantes del estudio y criterios de inclusión..... | 5 |
| Recolección de datos | 5 |
| Caracterización de la utilización de colistín | 6 |
| 1) Características de los pacientes tratados con colistín | 6 |
| 2) Caracterización de los tratamientos con colistín | 7 |
| 3) Datos microbiológicos..... | 7 |
| 4) Respuesta al tratamiento y evolución global | 8 |
| 5) Eventos adversos durante el tratamiento con colistín | 9 |
| Determinación del consumo de colistín | 9 |
| Análisis estadístico | 10 |
| Resultados | 11 |
| 1. Características de los pacientes tratados con colistín..... | 11 |
| 2. Caracterización de los tratamientos con colistín..... | 14 |
| 3. Microbiología asociada al uso de colistín | 16 |
| 4. Respuesta al tratamiento, evolución global y eventos adversos concomitantes al uso de colistín | 21 |
| Evolución global..... | 22 |
| Eventos adversos concomitantes | 23 |
| 5. Determinación del consumo de colistín | 23 |
| Discusión | 25 |
| Conclusión | 32 |
| Bibliografía..... | 34 |
| Anexo 1: Escala SOFA | 37 |

Índice de Figuras y Tablas

| | |
|--|-----------|
| Figura 1. Distribución de tipos de tratamiento con colistín | 14 |
| Figura 2. Bacilos Gram negativo no intrínsecamente resistentes a colistín aislados en el total de tratamientos diferenciados | 17 |
| Figura 3. Terapias combinadas al tratamiento con colistín de infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 19 |
| Figura 4. Consumo mensual de colistín entre enero y octubre de 2017 | 24 |
| Figura 5. Consumo de colistín según servicio clínico entre enero y octubre de 2017 | 24 |
| <hr/> | |
| Tabla 1. Definiciones de perfil de susceptibilidad a antibióticos | 8 |
| Tabla 2. Antecedentes generales de los pacientes..... | 11 |
| Tabla 3. Antecedentes específicos al inicio de cada tratamiento con colistín ... | 13 |
| Tabla 4. Características de los tratamientos con colistín | 16 |
| Tabla 5. Aislamientos de <i>P. aeruginosa</i> y <i>Klebsiella spp.</i> identificados | 17 |
| Tabla 6. Perfil de susceptibilidad de los aislados de <i>P. aeruginosa</i> | 18 |
| Tabla 7. Perfil de susceptibilidad de los aislados de <i>Klebsiella spp.</i> | 20 |
| Tabla 8. Tipos de infección tratados con colistín | 21 |
| Tabla 9. Respuesta clínica al tratamiento con colistín | 22 |

Resumen

El aumento de la resistencia microbiana a antibióticos y la escasez de nuevos fármacos ha provocado la reintroducción al contexto clínico de agentes antiguos previamente en desuso, como es el caso de colistín, dejado de lado por su toxicidad. Múltiples esfuerzos se han hecho para optimizar la indicación de colistín en los últimos años, incluyendo la administración de dosis de carga, el incremento de las dosificaciones y la utilización de terapias combinadas, por lo que su modo de uso se ha actualizado constantemente.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la utilización de colistín durante el año 2017 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, mediante la caracterización de los pacientes tratados, los tratamientos aplicados, la microbiología asociada, la respuesta al tratamiento, y efectos adversos asociados. Bajo un diseño observacional retrospectivo, se revisaron los datos de todos los pacientes mayores de 18 años que hubiesen utilizado colistín intravenoso o nebulizado por al menos 48 horas entre enero y octubre de 2017, y se caracterizaron sus terapias hasta diciembre de 2017, mediante la lectura de lo registrado en sus fichas clínicas.

Cincuenta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio, equivalentes a 114 tratamientos, cuyo foco de infección predominante fue el respiratorio (57,9%). El 64% de los tratamientos iniciaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y solamente el 7% inició en Sala. La gran mayoría de los pacientes habían estado hospitalizados recientemente (86,8%), y presentaba uso previo de antibióticos (90,4%), incluyendo terapias previas con colistín en el 21,1% de los casos.

De las 114 terapias, el 79,8% fueron intravenosas y el 20,2% nebulizadas. Las terapias intravenosas fueron predominantemente empíricas (64,8%), mientras que las nebulizadas fueron en su mayor parte microbiológicas (78,3%). La dosis y frecuencia más utilizada fue de 3 millones de Unidades Internacionales (MUI) cada 8 horas, ocupada en 88 ocasiones. Solamente en 5 terapias (5,5%) se utilizó dosis de carga.

Los dos patógenos mayoritariamente identificados fueron *Pseudomonas aeruginosa* en 41 terapias y *Klebsiella spp.* en 16 terapias. Para *P. aeruginosa* destaca una muy elevada susceptibilidad a colistín (94,9%) y una susceptibilidad a amikacina del 56,1%, mientras que la susceptibilidad a beta-lactámicos es muy baja, cercana al 20%.

Se presentaron 31 tratamientos con requerimiento de colistín, en base a los patógenos identificados en cada uno de ellos, correspondiendo principalmente a neumonías asociadas a ventilación mecánica para las terapias intravenosas (30,8%) y a traqueobronquitis para las terapias nebulizadas (71,4%). Se obtuvo una respuesta al tratamiento favorable en el 87,1% de los casos. Se presentaron 13 casos de nefrotoxicidad concomitante a colistín intravenoso (14,3%), siendo el único evento adverso registrado.

Globalmente, el consumo promedio de colistín dentro del hospital fue de 2,4 DDD/100 camas/día, y fue mayor en enero y febrero. El servicio que más consumió colistín, por lejos, fue la UCI, con 45,5 DDD/100 camas/día.

A partir de estos datos, se puede concluir que, en este centro, colistín es utilizado principalmente para el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio causadas por bacilos Gram negativo resistentes a otros antibióticos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, con una respuesta favorable en el 87,1% de los casos. Colistín se utiliza por vía intravenosa o nebulizada, generalmente a una dosis de 3 MUI cada 8 horas, y con una muy baja utilización de dosis de carga.

En vista de lo evaluado, la utilización de colistín debiese limitarse a cuando realmente sea necesario. Para esto se requiere de una adecuada toma de muestras, se debe evitar la duplicidad no productiva con meropenem, y si fuese posible, darle un mayor rol a amikacina, ya sea por sí sola o en terapia combinada.

Por otra parte, cuando la terapia con colistín sea necesaria, se requiere optimizar su uso lo más posible, contemplando dosis apropiadas, una adecuada terapia combinada, y la adición de una dosis de carga.

Evaluation of colistin use in a highly complex hospital

Abstract

The increase of microbial resistance to antibiotics and the lack of new drugs has promoted the reintroduction into the clinical context of old antibiotics previously in disuse, such as colistin, put aside before due to its toxicity. Many efforts have been done to optimize the use of colistin in the recent years, including the administration of loading doses, increase of its dosing, and the use of combined therapy, so that its administration has been constantly updated.

The objective of the current work was to characterize the use of colistin during 2017 in the Hospital Clínico de la Universidad de Chile, characterizing the treated patients, the treatments administered, the associated microbiology, the response to treatment, and associated adverse effects. Under an observational retrospective study, every patient over 18 years that had used intravenous or nebulized colistin for at least 48 hours during January to October 2017 was studied, and their therapies until December 2017 were characterized, by reading their clinical records.

Fifty-five patients were included in the study, equivalent to 114 treatments, with the most of infection sites being respiratory (57.9%). Sixty four percent of the treatments started on the Intensive Care Unit (ICU), and only 7% started on a general ward. Most of the patients had been recently hospitalized (86.8%), and most of them also had a previous antibiotic use (90.4%), including previous colistin therapies in 21.1% of the cases.

Within the 114 therapies, 79.8% were intravenous and 20.2% were nebulized. The intravenous therapies were mostly empiric (64.8%), while the nebulized ones where in the most part microbiological (78.3%). The most frequently used dose and frequency was 3 million International Units (MIU) every 8 hours, used in 88 therapies. In only 5 treatments (5,5%) a loading dose was used.

The two most identified pathogens were *Pseudomonas aeruginosa* in 41 therapies and *Klebsiella spp.* in 16 therapies. The *P. aeruginosa* isolates had a very high susceptibility to colistin (94.9%) and a susceptibility to amikacin of 56.1%, while the susceptibility to beta lactams was very low, close to 20%.

According to the identified microbiology, 31 isolates required a colistin treatment, with a favorable response in 87.1% of the cases. In five therapies colistin was deliberately used against non-colistin susceptible pathogens, presenting three favorable responses to treatment and two unfavorable. Regarding the therapies that didn't required colistin, an empiric therapy was completed in 13.3% of the cases, while in the rest of the treatments the antibiotic therapy was de-escalated or suspended. Thirteen cases of nephrotoxicity concomitant to colistin were recorded (14.3%), being the only type of adverse effect found.

Globally, the colistin consumption on this hospital was 2.4 DDD/100 beds/day, and it was higher during January and February. The department with the most consumption was, by far, the ICU, with 45.5 DDD/100 beds/day.

From this data, it can be concluded that, in this center, colistin is mainly used for the treatment of respiratory infections caused by Gram-negative bacilli resistant to other antibiotics, especially *Pseudomonas aeruginosa*, with a favorable response in 87.1% of the cases. Colistin is administered intravenously or nebulized, generally as 3 MIU each 8 hours, and rarely applying loading doses.

Based on this evaluation, colistin use must be limited to when it is necessary. To that end, an appropriate sampling is required, duplicity with meropenem should be avoided and, if it is possible, amikacin should be given a bigger role on therapies, either alone or in combination therapy.

In the other side, when colistin therapy is needed, it must be optimized, with appropriate doses and combined therapy, and the addition of loading doses.

Introducción

La resistencia microbiana a antibióticos supone un problema de salud pública crítico en el presente siglo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia microbiana se entiende como “el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antibiótico al que anteriormente era sensible”.¹ Esto provoca la disminución de alternativas terapéuticas disponibles para tratar al microorganismo, el cual, al adquirir múltiples mecanismos de resistencia contra diferentes antibióticos, se vuelve multirresistente.

A pesar de la amenaza que presenta el aumento de la resistencia, el desarrollo de nuevos antibióticos ha disminuido con el paso de las décadas, especialmente el de agentes efectivos contra bacilos Gram negativo (BGN), de los cuales no se han introducido al mercado nuevas familias de fármacos desde el descubrimiento de las quinolonas en 1962.^{2,3}

Dentro de los BGN, hay tres bacterias o familias de ellas consideradas como críticas por la OMS debido a la amenaza que representan: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB, *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (CRPA, *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*) y enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE, *carbapenem-resistant enterobacteriaceae*).³ Entre 2017 y 2018 cuatro nuevos antibióticos con actividad anti-BGN fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), de los cuales tres de ellos (meropenem/vaborbactam, plazomicina y eravaciclina) contemplan actividad contra alguno de los patógenos críticos.^{3,4} Sin embargo, ninguno de ellos pertenece a una familia nueva de antibióticos, y más importante, los tres presentan en sus usos aprobados únicamente actividad contra CRE, sin contemplar ni a CRAB ni a CRPA.^{3,4}

En vista de la escasez de arsenal farmacoterapéutico capaz de actuar sobre patógenos particularmente resistentes a antibióticos como CRAB y CRPA, la urgente necesidad de resolver este problema ha llevado a reintroducir en la práctica clínica agentes previamente en desuso, como corresponde al caso de colistín.⁵⁻⁸

Colistín pertenece a la familia de las polimixinas (polimixina E), de carácter bactericida y de estrecho espectro de acción, exclusivamente anti-BGN. Introducido al mercado a finales de

los '50, producto de su toxicidad, colistín fue paulatinamente dejándose de lado en función de alternativas más seguras, como los aminoglucósidos.^{6,7} No obstante, el incremento de las infecciones por organismos multi (MDR) y extensamente resistente a fármacos (XDR)⁹ han hecho resurgir este antibiótico, siendo en muchos casos el único agente para el cual los patógenos son susceptibles.

La reintroducción de colistín a la práctica clínica no ha sido sencilla. Tras dejar de utilizarse la investigación sobre colistín se hizo escasa, y la dificultad que ha tomado llegar a consenso sobre su dosificación y administración adecuada, sus parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) y la frecuencia de su toxicidad, han hecho difícil optimizar su uso y definir esquemas de tratamiento adecuados, que minimicen su potencial tóxico sin sacrificar eficacia.^{6,10-12}

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

Las dosificaciones utilizadas para tratamiento han ido incrementando con los años en base a estudios PK/PD, llegando hasta un aproximado de 9 millones de UI (MUI) diarios, a ajustar según función renal.¹⁴⁻¹⁶ El objetivo a alcanzar, en base a los puntos de corte de susceptibilidad definidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST),^{17,18} es una concentración sérica en estado estacionario de 2 mg/L, difícil de alcanzar en pacientes con un clearance de creatinina mayor a 80 mL/min.^{16,19} Además, la lenta conversión de CMS a colistín activo ha llamado a utilizar dosis de carga (DC) para alcanzar rápidamente un estado estacionario.^{12,20-22}

Considerando la dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas, a fin de optimizar el tratamiento con colistín se recomienda la utilización de terapias combinadas, por sobre una monoterapia. Esto permitiría generar efectos sinérgicos y aumentar la eficacia de los

tratamientos. La asociación más citada es con carbapenémicos, aunque se han detallado otras combinaciones.²³⁻²⁵

Respecto a la toxicidad, causa original que motivó su retiro del mercado, sus manifestaciones más comunes son nefrotoxicidad y neurotoxicidad. La nefrotoxicidad sería reversible y dosis-dependiente⁷. Sin embargo, su frecuencia se habría reducido notoriamente en los estudios actuales en comparación a los años '60, bajando hasta incluso un 10%, pero con abundante variación de acuerdo a cada estudio consultado.^{7,26,27} Por su parte, la neurotoxicidad se manifiesta mayoritariamente en forma de parestesias, es bastante menos frecuente, y también sería reversible.^{6,26}

Dentro de este contexto de constante actualización de la información conocida, se fundamenta el desarrollo de estudios que caractericen la utilización de colistín, indagando en la seguridad y eficacia clínica de las nuevas dosificaciones y buscando continuar con la optimización de este medicamento.

En el año 2007 Fica y cols. realizaron el primer estudio de caracterización de la utilización de colistín en Chile, emplazado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH).²⁸ Este trabajo se enfocó, por una parte, en exponer los resultados clínicos, microbiológicos y toxicológicos presentados tras una serie de tratamientos con colistín, y por otra parte, en analizar potenciales factores capaces de afectar los resultados. El estudio contempló 24 tratamientos en 22 pacientes, exhibiéndose una respuesta favorable en el 50% de los casos, y sin presentarse nefrotoxicidad. Estos resultados fueron atribuidos a las bajas dosis utilizadas, de $3,24 \pm 0,88$ mg/kg/día (40500 ± 11000 UI/kg/día) para pacientes sin diálisis, la cual es casi un tercio de las dosis estándar actuales.¹²

En base a todos los antecedentes señalados, fundamentándose en esta actualización constante de la información, el presente trabajo se enfoca en caracterizar la utilización de colistín en el HCUCH durante el año 2017, considerando el consumo de colistín, las características de los pacientes tratados con este fármaco, los tratamientos aplicados, la microbiología asociada, la respuesta a los tratamientos, y la aparición de efectos adversos concomitantes al uso de colistín.

Objetivos del estudio

Objetivo general

Evaluar la utilización de colistín dentro de un hospital universitario de alta complejidad durante el año 2017.

Objetivos específicos

- Caracterizar a los pacientes tratados con colistín, antecedentes mórbidos, y aspectos relacionados a su estadía hospitalaria.
- Caracterizar la terapia con colistín recibida por los pacientes y su microbiología asociada.
- Analizar la respuesta al tratamiento con colistín, evolución global y eventos adversos.
- Determinar las tendencias de consumo de colistín dentro de los servicios clínicos del hospital.

Metodología del estudio

Diseño del estudio

Este trabajo correspondió a un estudio retrospectivo observacional, diseñado con el fin de caracterizar la utilización de colistín dentro el HCUCH durante el año 2017.

El acceso a las fichas clínicas requeridas para el estudio fue autorizado por el Comité de Ética del hospital, manteniéndose la confidencialidad de la información.

Participantes del estudio y criterios de inclusión

En la cohorte a caracterizar fueron incluidos todos aquellos pacientes adultos, hospitalizados en cualquier servicio clínico, a los cuales se les haya administrado colistín por vía intravenosa o mediante nebulización durante al menos 48 horas, por sospecha clínica o diagnóstico de infección producida por organismos resistentes a antibióticos, según haya sido descrito en la evolución clínica por sus respectivos médicos tratantes. El listado de pacientes a considerar, junto a sus respectivas terapias, provino de los datos de vigilancia antimicrobiana disponibles en Infectología a partir de los despachos de colistín realizados desde Farmacia.

Todos los pacientes que cumplieren los criterios de inclusión entre enero y octubre de 2017 fueron incluidos en la cohorte, y se evaluó cada uno de los tratamientos con colistín que hubiesen recibido por al menos 48 horas hasta diciembre de 2017. Los *switch* de colistín intravenoso a colistín por vía nebulizada, o viceversa, fueron considerados como tratamientos diferentes.

Recolección de datos

La información requerida para realizar la evaluación fue obtenida a partir de las fichas clínicas de los pacientes, las cuales se encuentran en papel para las hospitalizaciones en unidades de paciente crítico (UPC) y de manera digital (Ti-Cares™) para el resto de servicios clínicos. Los datos obtenidos fueron recopilados en una base de datos diseñada para este fin con Hojas de cálculo de Google (Google Sheets®).

Para la determinación del consumo de colistín se utilizaron los datos de despacho de colistín a las diferentes unidades del hospital, los cuales fueron provistos por el Servicio de Farmacia.

Caracterización de la utilización de colistín

Las variables a caracterizar fueron separadas en cinco apartados: características de los pacientes, tratamientos con colistín, datos microbiológicos, respuesta al tratamiento y evolución global, y eventos adversos.

1) Características de los pacientes tratados con colistín

Como caracterización de los pacientes se estudiaron sus antecedentes generales, invariables durante su estadía hospitalaria. Estos incluyeron edad, sexo, causa de hospitalización, presencia de comorbilidades, y días de hospitalización previos al primer uso de colistín.

Además de los antecedentes generales, se analizaron antecedentes específicos previo a cada tratamiento con colistín, con capacidad de variar entre diferentes tratamientos recibidos por un mismo paciente. Estos antecedentes incluyeron foco de infección, sección hospitalaria de origen, puntaje en escala SOFA (si aplica)²⁹, y si los pacientes se encontraban bajo ventilación mecánica por más de 48 horas o presentaban falla renal aguda (AKI) o necesidad de terapia de reemplazo renal continua (TRRc) al momento de iniciar el tratamiento. En el Anexo 1 se describe con mayor detalle la escala SOFA y su interpretación.

Dentro de la caracterización de antecedentes específicos se consideró además la evaluación de factores de riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana, lo cual incluyó hospitalización y/o estadía en UCI reciente (últimos tres meses) o estancia actual prolongada (mayor a 14 días), uso previo de antibióticos (últimos tres meses), esquemas de colistín previos, procedimientos quirúrgicos recientes (últimos tres meses), hemodiálisis o quimioterapia ambulatoria, e inmunosupresión.

2) Caracterización de los tratamientos con colistín

De manera general, se evaluó la vía de administración de colistín (intravenoso o por nebulización), y se determinó el tipo de tratamiento administrado: empírico, si el tratamiento inició y terminó sin un patógeno susceptible identificado; microbiológico, si el tratamiento inició de manera dirigida tras la detección de un patógeno susceptible a colistín, o empírico/microbiológico, si el tratamiento inició sin un agente identificado y se mantuvo como tal tras identificar un agente susceptible a colistín.

Separadamente, según vía de administración, se determinó el tipo de tratamiento, la dosis y la frecuencia utilizadas, la duración de los tratamientos, y el uso de terapias antibióticas anti BGN combinadas.

3) Datos microbiológicos

Este apartado contempló la confirmación microbiológica de infección producida por BGN no intrínsecamente resistentes a colistín, considerando además el sitio de aislamiento, y la caracterización de los agentes identificados. Para evitar duplicidades, aquellos tratamientos iniciados como un *switch* desde la otra vía de administración, sustentados por una misma microbiología, fueron agrupados como un único tratamiento, al igual que aquellos tratamientos que ocupasen ambas vías de administración de manera simultánea.

Para *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella spp.* se estudió perfil de susceptibilidad a diferentes antibióticos, concentración inhibitoria mínima (CIM) ante colistín, presencia de carbapenemasas, y particularmente para *P. aeruginosa*, uso de terapias combinadas. Adicionalmente, estas evaluaciones fueron separadas para el total de cepas aisladas y para aquellas cepas que fueron dirigidamente tratadas con colistín debido a su antibiograma (*Tratados con colistín*). El perfil de susceptibilidad fue definido según los criterios establecidos en conjunto por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y el Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁹, detallados en la Tabla 1.

Tabla 1. Definiciones de perfil de susceptibilidad a antibióticos.

| Perfil de susceptibilidad | Definición |
|--|--|
| MDR (Multirresistente a fármacos) | Patógeno no susceptible a por lo menos un miembro de tres categorías diferentes de antibióticos predefinidas para su especie. |
| XDR (Extensamente resistente a fármacos) | Patógeno no susceptible a por lo menos un miembro de todas excepto dos o menos categorías diferentes de antibióticos predefinidas para su especie. |
| PDR (Panresistente a fármacos) | Patógeno no susceptible a ningún antibiótico en ninguna categoría. |
| MS (Multisensible) | Patógeno no cumple ninguna de las clasificaciones anteriores. |

4) Respuesta al tratamiento y evolución global

Los tratamientos fueron clasificados según su necesidad de utilizar colistín, de acuerdo a los datos microbiológicos obtenidos para cada caso. Así, se definieron como terapias *con requerimiento de colistín* a aquellas en que la mantención de la terapia se vio justificada por la microbiología identificada y su respectivo perfil de susceptibilidad. Por su parte, se definieron como terapias *sin requerimiento de colistín* a aquellas en que la mantención de la terapia no se halló justificada por la microbiología, ya fuese porque no se identificaron microorganismos susceptibles a colistín, o porque fuese posible la descalación a otro antibiótico.

Al estar basadas las definiciones en los datos microbiológicos, se prefirió volver a agrupar los *switch* como una única terapia. Para presentar los datos, estos *switch* fueron considerados como terapias intravenosas, al ser su componente principal.

Para las terapias que sí requirieron de colistín, la evolución clínica fue definida como *favorable* si la terapia fue completada y derivó en una mejoría clínica (mejora de síntomas, ausencia de fiebre, disminución de parámetros inflamatorios) constatada por el tratante en la ficha clínica, mientras que se definió como *desfavorable* si la terapia fue terminada debido a fallecimiento del paciente o limitación del esfuerzo terapéutico.

Por su parte, las terapias que no requirieron de colistín se definieron según tres condiciones; se catalogaron como *completadas* si la terapia se mantuvo en el tiempo de manera empírica por un tiempo definido, como *descaladas* si colistín fue sustituido por

otro antibiótico, y se definieron como *suspendidas* si se retiró la totalidad de la terapia antibiótica.³⁰

Para categorizar la evolución global, se determinó la mortalidad por cualquier causa durante el tratamiento con colistín, o durante el curso total del tratamiento del paciente.

5) Eventos adversos durante el tratamiento con colistín

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

Determinación del consumo de colistín

Se determinó el consumo de colistín durante el periodo de enero a octubre de 2017 de manera mensual para todo el hospital, y para el total del periodo según servicio clínico, agrupados como unidades críticas (UPC, correspondiente a la UCI y los Intermedios Médico (IM) y Quirúrgico (IQx)) y otras unidades ("Sala"). Para ello, el consumo, expresado en Dosis Diarias Definidas (DDD) por cada 100 camas por día (DDD/100 camas/día), se determinó según la siguiente fórmula:

$$\frac{DDD}{100 \text{ camas día}} = \frac{N^{\circ} DDD * 100}{O * N * T}$$

En donde N° DDD corresponde al número de DDD consumidas de colistín, O corresponde al índice ocupacional del hospital o del servicio clínico, N al número de camas, y T al tiempo expresado en días.

El N° DDD se determinó a partir del número de frascos de colistín despachados y la DDD definida para colistín por la OMS, bajo la siguiente fórmula:

$$N^{\circ} DDD = \frac{\text{Frascos despachados} * \text{Cantidad de principio activo por frasco}}{DDD}$$

A la fecha, la OMS define una DDD de colistín como equivalente a 3.000.000 UI de colistín, bajo el código ATC J01XB01. Durante todo el periodo de estudio se utilizó colistín proveniente del laboratorio Richet (Colistina Richet®), en frascos de 3 MUI cada uno.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos y exposición de resultados se hizo uso de estadística descriptiva. Las variables categóricas fueron contadas (n) y expresadas como un porcentaje del total, mientras que las variables continuas fueron expresadas como un promedio (\bar{x}) \pm desviación estándar (D.E.). Los cálculos necesarios fueron realizados en Microsoft Excel®.

Para una mejor exposición de los resultados, se prefirió transformar ciertas variables continuas en variables categóricas, específicamente el número de esquemas de colistín previamente completados y las CIM a colistín.

Para evitar un exceso de dispersión, en las variables específicas de tiempo de hospitalización previo al primer tratamiento con colistín y duración del tratamiento se omitieron casos puntuales considerados como poco representativos, detallados en la sección de Resultados.

Resultados

1. Características de los pacientes tratados con colistín

Un total de 55 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, equivalentes a 114 tratamientos con colistín (promedio de 2,1 tratamientos por paciente). Los antecedentes generales de los pacientes se exponen en la Tabla 2. La mayoría de los pacientes estudiados fueron de sexo masculino (36 pacientes, 65,5%), y su edad promedio fue de 61 ± 15 años. La causa de hospitalización fue médica en el 65,5% de los pacientes, y las comorbilidades más comunes fueron hipertensión arterial y diabetes.

El tiempo promedio de hospitalización previo a la primera terapia con colistín fue de 23,9 días (mediana de 15 y un rango entre 0 y 165 días). Para evitar un exceso de dispersión, se omitió en este cálculo el caso de un paciente que llevaba cerca de tres años hospitalizado (1107 días), al ser un caso muy puntual y poco representativo.

Tabla 2. Antecedentes generales de los pacientes. (n = 55)

| Variable | n (%) |
|--|--------------------------|
| Edad ($\bar{x} \pm$ D.E., rango) | 61 \pm 15 años [20–88] |
| Sexo | |
| Masculino | 36 (65,5%) |
| Femenino | 19 (34,5%) |
| Causa de hospitalización | |
| Médica | 36 (65,5%) |
| Quirúrgica | 19 (34,5%) |
| Comorbilidades | |
| HTA | 28 (50,9%) |
| Diabetes | 13 (23,6%) |
| DHC | 11 (20%) |
| Hipotiroidismo | 10 (18,2%) |
| Neoplasias | 10 (18,2%) |
| Dislipidemia | 9 (16,4%) |
| ERC | 7 (12,7%) |
| ACV | 7 (12,7%) |
| Insuficiencia cardiaca | 6 (10,9%) |
| QMT en últimos tres meses | 5 (9,1%) |
| Alergia a antibióticos | 2 (3,6%) |
| VIH | 1 (1,8%) |

\bar{x} , promedio. D.E., desviación estándar. HTA, hipertensión arterial. DHC, daño hepático crónico. ERC, enfermedad renal crónica. ACV, accidente cerebrovascular. QMT, quimioterapia. VIH, Virus de Inmunodeficiencia Humana.

La Tabla 3 describe antecedentes específicos de los pacientes, previo al inicio de cada tratamiento con colistín. Debido a la capacidad de estos antecedentes de poder variar entre diferentes tratamientos recibidos por un mismo paciente en una misma hospitalización, estos antecedentes fueron contabilizados a partir del total de tratamientos.

El foco de infección predominante fue el respiratorio, distinguiéndose neumonías asociadas a VM (NAVM) (27 casos), no asociadas a VM (12 casos), y traqueobronquitis (23 casos). La gran mayoría de los tratamientos iniciaron en una UPC; 64% de los tratamientos iniciaron en la UCI y el 28,9% en alguna unidad intermedia, mientras que solamente el 7,1% fue iniciado en sala. Se pudo recuperar el puntaje de la escala SOFA para 61 de los 73 tratamientos en que aplicaba, entregando un promedio de $7,0 \pm 4,6$.

Respecto a los factores para generar resistencia, también descritos en la Tabla 3, los pacientes iniciaron su tratamiento con colistín en el marco de una hospitalización reciente o una actual prolongada en 99 de los 114 tratamientos, y en 84 de esas hospitalizaciones también se hallaba involucrada una estadía en UPC. En el 90,4% de los casos se presentó un uso previo de antibióticos, siendo los más utilizados los carbapenémicos en 27 ocasiones (23,7%). Además, en 24 terapias (21,1%) ya se había completado al menos un esquema de colistín con anterioridad.

Tabla 3. Antecedentes específicos al inicio de cada tratamiento con colistín. (n = 114)

| Variable | n (%) |
|---|---------------|
| Origen hospitalario | |
| UCI | 73 (64%) |
| Intermedios | 33 (28,9%) |
| Sala | 7 (6,1%) |
| Urgencias | 1 (1%) |
| SOFA ($\bar{x} \pm$ D.E.) | 6,3 \pm 4,3 |
| VM > 48 horas | 70 (61,4%) |
| TRR continua | 25 (21,9%) |
| AKI | 44 (38,6%) |
| Foco de infección | |
| Respiratorio | 63 (55,3%) |
| Abdominal | 17 (14,9%) |
| Urinario | 8 (7%) |
| Cutáneo | 3 (2,6%) |
| Óseo | 3 (2,6%) |
| ITS asociada a catéter | 2 (1,8%) |
| Pleural | 2 (1,8%) |
| Mediastínico | 1 (0,9%) |
| No Precisado | 15 (13,2%) |
| Asociado a Hemocultivo (+) | 21 (18,4%) |
| Hospitalización reciente (3M), u hospitalización prolongada actual (>14d) | 99 (86,8%) |
| Estadía previa en UPC (3M), u estadía prolongada actual (>14d) | 84 (73,7%) |
| Uso previo de antibióticos (3M) | 103 (90,4%) |
| Tratamiento previo con colistín completado durante hospitalización | 24 (21,1%) |
| 1 terapia | 16/24 |
| 2 terapias | 6/24 |
| 3 o más terapias | 2/24 |
| Cirugías o procedimientos quirúrgicos recientes (3M) | 60 (52,6%) |
| Inmunosupresión | 25 (21,9%) |
| Hemodiálisis o QMT ambulatoria | 3 (2,6%) |

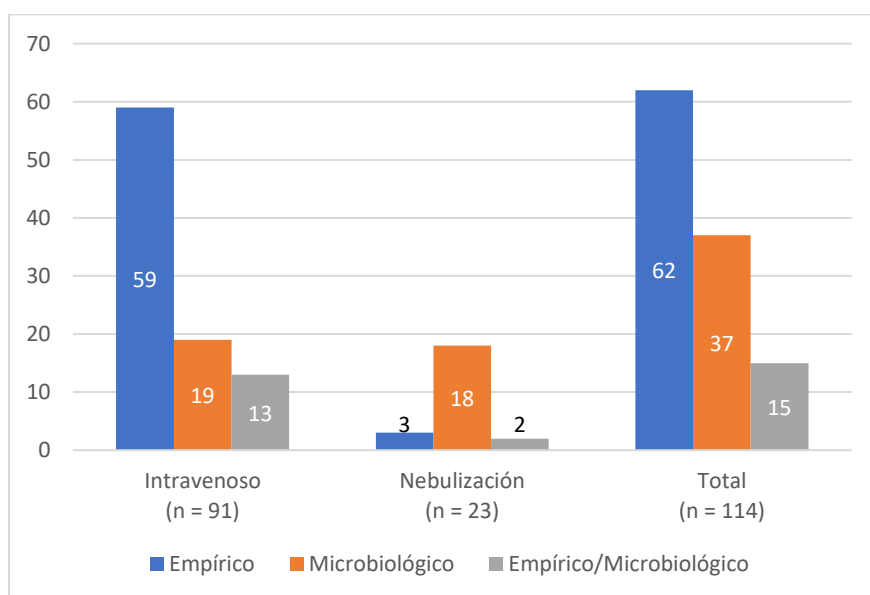
UCI, Unidad de Cuidados Intensivos. \bar{x} , promedio. D.E., desviación estándar. ITS, infección del torrente sanguíneo. SOFA, Sequential Organ Failure Assessment. VM, ventilación mecánica. TRR, terapia de reemplazo renal. AKI, falla renal aguda. 3M, últimos tres meses. >14d, mayor a 14 días. QMT, quimioterapia.

2. Caracterización de los tratamientos con colistín

Se documentó un total de 114 tratamientos con colistín, de los cuales 91 fueron por vía intravenosa (79,8%) y 23 correspondieron a nebulización (20,2%). Del total de tratamientos, 76 de ellos (66,7%) iniciaron como una escalación desde otro esquema antibiótico al que el paciente se hallaba sometido, mayoritariamente desde meropenem, en 23 casos. Siete terapias con colistín intravenoso iniciaron como una escalación desde colistín nebulizado, mientras que diez terapias nebulizadas surgieron como una desescalación desde colistín intravenoso.

En la Figura 1 se muestra la distribución porcentual de los tipos de tratamiento aplicados. De manera general, 62 de los tratamientos aplicados fueron de tipo empírico, más de la mitad del total (54,4%), mientras que 37 fueron de tipo microbiológico (32,4%) y 15 fueron del tipo empírico/microbiológico (13,2%). Al separar según vía de administración, se observa que la mayoría de los tratamientos por vía intravenosa fueron del tipo empírico (59 de 91, 64,8%), mientras que por la vía nebulizada la gran mayoría de las terapias fueron del tipo microbiológico (18 de 23, 78,3%), dando a entender que el uso de esta vía fue prevalente teniendo el agente identificado.

Figura 1. Distribución de tipos de tratamiento con colistín.



Empírico: Tratamiento inició y terminó sin un patógeno susceptible identificado

Microbiológico: Tratamiento inició de manera dirigida tras la detección de un patógeno susceptible a colistín

Empírico/microbiológico: Tratamiento inició sin un agente y se mantuvo como tal tras identificar un agente susceptible.

En la Tabla 4 se describe la duración de los tratamientos administrados, junto a las dosis y frecuencias utilizadas, y la utilización de terapias combinadas. Únicamente para determinar la duración promedio de las terapias intravenosas, se decidió marginar del cálculo a dos casos de osteomielitis tratados con colistín, cuyas terapias se extendieron por 79 y por 96 días, debido a lo excepcional de las situaciones. De esta manera, la duración promedio de las terapias intravenosas fue de $7,4 \pm 7,0$ días con un rango entre 2 y 37 días, mientras que la duración promedio de las terapias nebulizadas fue de 8,4 días, con un rango entre 2 y 16 días. Para el caso de las terapias intravenosas, la duración promedio se reduce considerablemente al considerar únicamente las terapias empíricas, a un valor de $4,7 \pm 4,2$ días.

El SOFA promedio al inicio de cada tratamiento para las terapias intravenosas fue de $7,2 \pm 4,7$ (calculado a partir de 53 tratamientos), mientras que para las terapias nebulizadas, el valor de SOFA fue de $5,6 \pm 4,1$ (calculado a partir de 8 tratamientos).

La dosificación estándar que se administra de colistín, en este hospital, es de 3 MUI cada 8 horas, a ajustar según función renal de acuerdo a las dosificaciones propuestas en la literatura.¹² Esta dosificación fue aplicada en 71 tratamientos intravenosos y en 17 tratamientos nebulizados. Los tratamientos por vía intravenosa restantes fueron ajustados por función renal, ya fuese por falla renal (calculada matemáticamente) o por hiperfiltración (determinada por *clearance* de creatinina de 8 horas), entregando una dosis diaria promedio de colistín de $8,5 \pm 2$ MUI. Y si se consideran únicamente las terapias ajustadas, la dosis diaria promedio fue de $6,9 \pm 3,8$ MUI. Solo en 5 tratamientos por vía intravenosa se administró una DC (5,5%), además correspondiendo todos a terapias del tipo empírica.

Casi la totalidad de las terapias por vía intravenosa (97,8%) se vieron en algún momento combinadas con otro antibiótico anti BGN, mientras que por la vía nebulizada sucedió en el 65,2% de los casos. Los antibióticos más utilizados fueron meropenem (62 de 114 terapias, 54,4%) y amikacina (40 de 114 terapias, 35,1%), aunque 50 y 14 de estas terapias no fueron completadas, respectivamente. En seis casos se presentó la utilización concomitante de colistín intravenoso junto a colistín nebulizado.

Tabla 4. Características de los tratamientos con colistín. (n = 114)

| Variable | Colistín Intravenoso (n = 91), n (%) | Colistín Nebulizado (n = 23), n (%) |
|--|---|--|
| Duración del tratamiento (días) ($\bar{x} \pm$ D.E., rango) | 7,4 \pm 7 [2–37] | 8,4 \pm 4 [2–16] |
| SOFA al inicio ($\bar{x} \pm$ D.E.) | 7,2 \pm 4,7 | 5,6 \pm 4,1 |
| Dosis de carga | 5 (5,5%) | No aplica |
| Dosificación estándar | 71 (78%) | 17 (73,9%) |
| Ajustes por función renal | 20 (22%) | No aplica |
| Ajuste por falla renal | 15 (75%) | |
| Ajuste por hiperfiltración | 5 (25%) | |
| Dosis diaria promedio ($\bar{x} \pm$ D.E.) | 8,5 \pm 2 MUI | 8,3 \pm 1,7 MUI |
| Uso de terapias combinadas | 89 (97,8%) | 15 (65,2%) |
| Biterapias | 62 (69,7%) | 10 (66,6%) |
| Triterapias | 27 (30,3%) | 4 (26,7%) |
| Tetraterapias | 0 | 1 (6,7%) |

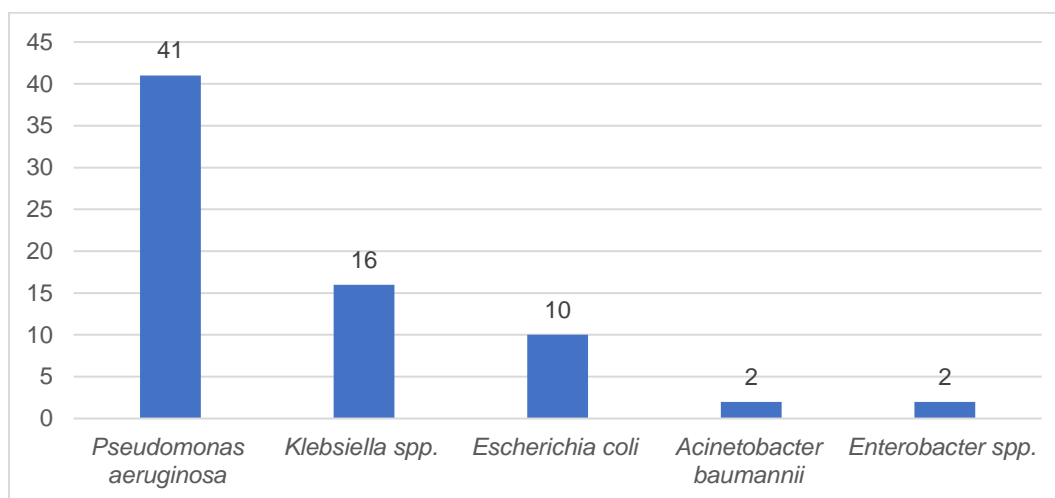
\bar{x} , promedio. D.E., desviación estándar. SOFA, Sequential Organ Failure Assessment. MUI, millones de Unidades Internacionales.

Según lo registrado en las fichas clínicas y hojas de enfermería, en tres tratamientos por vía intravenosa y en un tratamiento por nebulización se administraron dosis que se podrían considerar “no convencionales”, entendiéndose como tal a dosificaciones que no debiesen ser posibles de administrar adecuadamente con la presentación de colistín disponible en el hospital: 2,25 MUI cada 8 horas, 2 MUI cada 8 horas, 2 MUI cada 12 horas, y 3,75 MUI cada 8 horas.

3. Microbiología asociada al uso de colistín

Para evitar duplicidad, los *switch* de una vía de administración de colistín a la otra, sustentados por una misma microbiología, se agruparon en una única terapia. De esta manera, se contabilizó un total de 97 tratamientos diferenciados. En el 58,8% de las terapias se identificó algún BGN no intrínsecamente resistente a colistín, los cuales se exponen en la Figura 2.

Figura 2. Bacilos Gram negativo no intrínsecamente resistentes a colistín aislados en el total de tratamientos diferenciados. (n = 97)



Los dos patógenos más frecuentemente aislados fueron *Pseudomonas aeruginosa*, en 41 terapias aplicadas a 25 pacientes, y el género *Klebsiella spp.*, en 16 terapias aplicadas a 15 pacientes. La gran mayoría de estos aislados provinieron desde las vías aéreas (Tabla 5). En 41 casos el aislamiento provino desde un único órgano o sitio anatómico (71,9%), y en 16 casos desde más de uno (28,1%). En 32 de estos casos (56,1%) se aisló más de un microorganismo, incluyendo a 6 coinfecciones de *P. aeruginosa* y *Klebsiella spp.*

Tabla 5. Aislamientos de *P. aeruginosa* y *Klebsiella spp.* identificados. (n = 57)

| Variable | <i>P. aeruginosa</i> (n = 41), n (%) | <i>Klebsiella spp.</i> (n = 16), n (%) | Total (n = 57), n (%) |
|---|---|---|--------------------------|
| Aislamiento desde sitios múltiples | 14 (34,1%) | 2 (12,5%) | 16 (28,1%) |
| Aislamiento de más de un agente | 20 (48,8%) | 12 (75%) | 32 (56,1%) |
| Sitio de aislamiento (n) | | | |
| Vías aéreas | 29 | 11 | 40 |
| Sangre | 9 | 3 | 12 |
| Orina | 7 | 2 | 9 |
| Cavidades abdominales | 5 | 2 | 7 |
| Hueso | 3 | 1 | 4 |
| Secreción herida | 3 | 0 | 3 |
| Colección cervical | 1 | 0 | 1 |

Respecto a los aislados de *P. aeruginosa*, la mayoría fueron XDR (28 de 41 aislados, 68,3% del total), mientras que unos pocos fueron MDR o MS, sin presentarse cepas PDR. Veintidós cepas fueron carbapenemasa positivo. La susceptibilidad específica a cada antibiótico se presenta en la Tabla 6, destacando la baja susceptibilidad a beta-lactámicos y la mayor susceptibilidad a amikacina en comparación al resto de antibióticos. Treinta y siete aislados fueron susceptibles a colistín; solamente dos exhibieron susceptibilidad intermedia, y en dos casos la susceptibilidad no fue informada en el antibiograma. Seis aislados fueron susceptibles únicamente a colistín. Para 28 aislados se conoció la CIM para colistín, siendo en 25 de ellos $\leq 0,5$ ug/mL.

De las 41 cepas aisladas, 31 de ellas fueron dirigidamente tratadas con colistín tras conocer su antibiograma. Su perfil de resistencia fue más agresivo, siendo 24 de ellas (85,7%) XDR, y 18 de ellas portando carbapenemasas. (Tabla 6).

Tabla 6. Perfil de susceptibilidad de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa*.

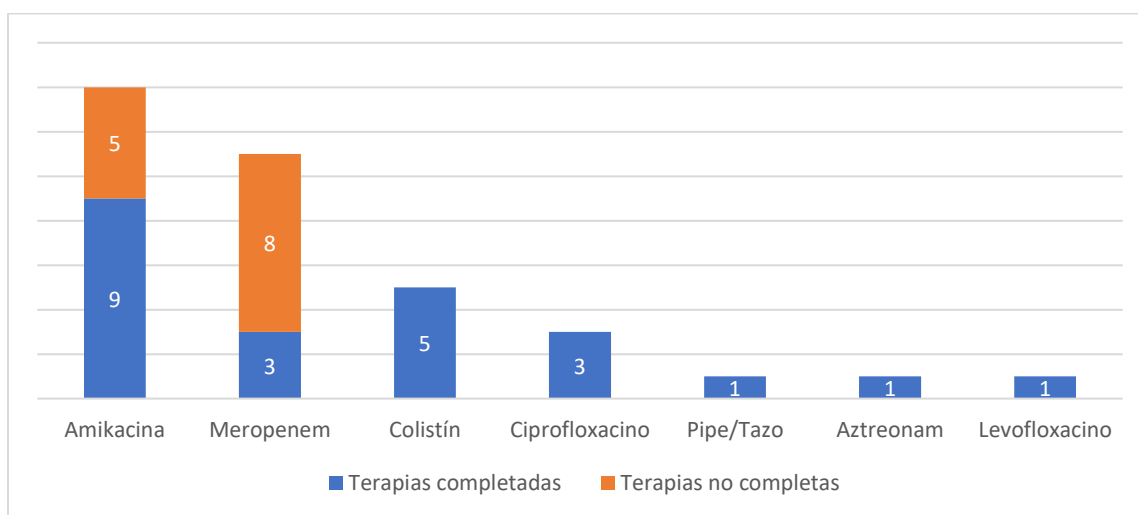
| | Total de aislados (n = 41) | | | Tratados con colistín (n = 31) | | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------|-------|-----------------------------------|-------|-------|
| | S (%) | I (%) | R (%) | S (%) | I (%) | R (%) |
| Gentamicina | 31,7 | 9,8 | 58,5 | 22,6 | 12,9 | 64,5 |
| Amikacina | 56,1 | 12,2 | 31,7 | 48,4 | 12,9 | 38,7 |
| Ciprofloxacino | 41,5 | 19,5 | 39,0 | 22,6 | 22,6 | 54,8 |
| Piperacilina/Tazobactam | 19,5 | 12,2 | 68,3 | 6,5 | 12,9 | 80,6 |
| Ceftazidima | 17,1 | 24,4 | 58,5 | 6,5 | 25,8 | 67,7 |
| Imipenem | 15,0 | 0,0 | 85,0 | 3,2 | 0,0 | 96,8 |
| Meropenem | 21,9 | 4,9 | 73,2 | 6,5 | 6,5 | 87,1 |
| Colistín | 94,9 | 5,1 | 0,0 | 93,3 | 6,7 | 0,0 |
| Aztreonam | 23,1 | 12,8 | 64,1 | 14,3 | 10,7 | 75 |
| | n (%) | | | | | |
| Perfil de resistencia | | | | | | |
| MS | 6 (14,6%) | | | 1 (3,2%) | | |
| MDR | 7 (17,1%) | | | 4 (12,9%) | | |
| XDR | 28 (68,3%) | | | 26 (83,9%) | | |
| CIM a colistín | | | | | | |
| $\leq 0,5$ ug/mL | 25 (89,3%) | | | 19 (86,4%) | | |
| 1–2 ug/mL | 2 (7,1%) | | | 2 (9,1%) | | |
| > 2 ug/mL | 1 (3,6%) | | | 1 (4,5%) | | |
| Presencia de carbapenemasas | 22 (53,7%) | | | 19 (61,3%) | | |

S, susceptible. I, susceptibilidad intermedia. R, resistente. MS, multisensible. MDR, multirresistente a fármacos. XDR, extensamente resistente a fármacos. CIM, concentración inhibitoria mínima.

En su mayoría, la utilización de terapias combinadas para el subgrupo tratado con colistín dependió de las opciones que entregase el antibiograma para cada cepa. Como se muestra en la Figura 3, los antibióticos más utilizados nuevamente fueron amikacina (14/28 tratamientos) y meropenem (11/28), pero mientras amikacina fue utilizada en su mayoría como terapia completa y de carácter microbiológico, meropenem en todos los casos ingresó de manera empírica y solamente en tres terapias combinadas no se suspendió y se completó su terapia, pero en ninguno de los tres casos *P. aeruginosa* era susceptible a meropenem.

Considerando únicamente las terapias completadas con estos antibióticos, en total para estos tratamientos fueron 9 monoterapias (32,1%), 13 biterapias (46,5%) y 6 triterapias (21,4%). Las proporciones fueron similares para el subconjunto de terapias completadas para agentes portadores de carbapenemasas (33,3%, 44,4% y 22,2%, respectivamente).

Figura 3. Terapias combinadas al tratamiento con colistín de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. (n = 41)



Pipe/Tazo, piperacilina/tazobactam.

Tras *Pseudomonas aeruginosa*, el género *Klebsiella spp.* fue aislado en 16 ocasiones, correspondiendo a 13 *Klebsiella pneumoniae* y 3 *Klebsiella oxytoca*. La susceptibilidad del conjunto se presenta en la Tabla 7, destacando una susceptibilidad a carbapenémicos sustancialmente mayor. Para una cepa no fue posible recuperar la susceptibilidad a ampicilina/sulbactam y a cefazolina, mientras que para otra no fue posible recuperar la

susceptibilidad a carbapenémicos. Solamente en once casos fue posible rescatar las CIM a colistín, importantes al no existir puntos de corte definidos por CLSI o EUCAST para colistín para enterobacterias. Se detectaron carbapenemasas en solamente dos aislados, y en un caso no se pudo recuperar la información.

De los 16 aislados, 8 fueron dirigidamente tratados con colistín, aunque cabe agregar que en seis de estos casos hubo una coinfección simultánea por *P. aeruginosa*.

Tabla 7. Perfil de susceptibilidad de los aislados de *Klebsiella spp.*

| | n/total | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|------|-------|----------------------------------|-----|-----|
| | Total de aislados (n = 16) | | | Tratados con colistín (n = 8) | | |
| | S | I | R | S | I | R |
| Gentamicina | 7/16 | 0 | 9/16 | 2/8 | 0 | 6/8 |
| Amikacina | 12/16 | 2/16 | 2/16 | 5/8 | 2/8 | 1/8 |
| Ciprofloxacino | 4/16 | 0 | 12/16 | 1/8 | 0 | 7/8 |
| Cotrimoxazol | 5/16 | 0 | 11/16 | 2/8 | 0 | 6/8 |
| Ampicilina/Sulbactam* | 1/15 | 1/15 | 13/15 | 0 | 0 | 7/7 |
| Piperacilina/Tazobactam | 3/16 | 0 | 13/16 | 18 | 0 | 7/8 |
| Cefazolina* | 2/15 | 0 | 13/15 | 0 | 0 | 7/7 |
| Cefotaxima | 2/16 | 0 | 14/16 | 0 | 0 | 8/8 |
| Imipenem* | 12/15 | 0 | 3/15 | 5/7 | 0 | 2/7 |
| Meropenem* | 11/15 | 1/15 | 3/15 | 4/7 | 1/7 | 2/7 |
| Ertapenem* | 10/15 | 0 | 5/15 | 4/7 | 0 | 3/7 |
| CIM a colistín* | | | | | | |
| ≤ 0,5 ug/mL | 8/11 | | | 4/5 | | |
| 2 ug/mL | 1/11 | | | 0 | | |
| ≥ 16 ug/mL | 2/11 | | | 1/5 | | |
| Presencia de carbapenemasas* | 2/15 | | | 2/7 | | |

* No fue posible recuperar la información para el total de cepas. Se expone como total el número de cepas que logró ser recuperado.

S, susceptible. I, susceptibilidad intermedia. R, resistente. CIM, concentración inhibitoria mínima.

Respecto a los demás patógenos aislados, solamente se utilizó dirigidamente colistín en tres terapias, correspondientes a dos *Stenotrophomonas maltophilia* resistentes a cotrimoxazol y levofloxacino y a una *Acinetobacter baumannii* XDR, solamente sensible a colistín.

4. Respuesta al tratamiento, evolución global y eventos adversos concomitantes al uso de colistín.

A partir de los datos microbiológicos obtenidos, 37 terapias fueron consideradas como *con requerimiento de colistín*, las cuales fueron aplicadas a 25 pacientes, y correspondieron a 26 terapias intravenosas, 7 terapias nebulizadas, y 4 terapias usando simultáneamente ambas vías. Cinco de estas terapias contemplaron el uso dirigido de colistín contra agentes no susceptibles o de susceptibilidad dudosa a éste, dos *P. aeruginosa* con susceptibilidad intermedia (una susceptible sólo a amikacina, la otra sólo intermedia a aminoglucósidos y ciprofloxacino), una *K. pneumoniae* de CIM ≥ 16 ug/mL, y dos *S. maltophilia* resistentes a cotrimoxazol y levofloxacino (no existe punto de corte para colistín). Una terapia intravenosa fue suspendida tempranamente por nefrotoxicidad, por lo que no se pudo evaluar la respuesta al tratamiento.

La Tabla 8 expone los tipos de infección que requirieron colistín, destacando que la mayoría de las terapias intravenosas se utilizaron para NAVM, mientras que la mayoría de las terapias nebulizadas se utilizaron para traqueobronquitis.

Tabla 8. Tipos de infección tratados con colistín. (n = 37)

| Terapias con requerimiento de colistín (n, %) | | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|
| Tipo de infección | Colistín IV (n = 26) | Colistín NBZ (n = 6) | IV + NBZ (n = 5) | Total (n = 37) |
| Neumonía asociada a VM | 8 (30,8%) | 0 | 0 | 8 (21,6%) |
| Infección del tracto urinario | 4 (15,4%) | 0 | 0 | 4 (10,8%) |
| Infección intraabdominal | 3 (11,5%) | 0 | 1 (20,0%) | 4 (10,8%) |
| Traqueobronquitis | 3 (11,5%) | 4 (66,7%) | 3 (60,0%) | 10 (27%) |
| Osteomielitis | 3 (11,5%) | 0 | 0 | 3 (8,1%) |
| Infección de piel y partes blandas | 2 (7,7%) | 0 | 0 | 2 (5,4%) |
| BGN en focos múltiples | 2 (7,7%) | 0 | 0 | 2 (5,4%) |
| Empiema pleural | 1 (3,8%) | 0 | 0 | 1 (2,7%) |
| Neumonía no asociada a VM | 0 (0,0%) | 2 (33,3%) | 1 (20,0%) | 3 (8,1%) |

IV, Intravenoso. NBZ, Nebulizado. VM, Ventilación mecánica. BGN, Bacilo Gram negativo.

La respuesta clínica al tratamiento con colistín se expone en la Tabla 9. De las terapias con requerimientos de colistín, 27 (87,1%) presentaron una evolución clínica favorable, mientras que 4 terapias (12,9%) habrían presentado una evolución desfavorable. Para los cinco tratamientos dirigidos contra agentes no susceptibles a colistín, se presentaron tres

evoluciones favorables (las dos *P. aeruginosa* y una *S. maltophilia*) y dos desfavorables (*K. pneumoniae*, y la *Stenotrophomonas* restante).

Se presentaron 60 casos de terapias sin requerimientos de colistín. Ocho de estas terapias fueron completadas (13,3%) bajo una naturaleza totalmente empírica, mientras que 46 fueron descaladas (76,7%), en 5 casos se suspendió toda la terapia antibiótica (8,3%), y en un caso el paciente falleció durante el tratamiento (1,7%). Las terapias alcanzaron a durar un promedio de 4,7 días antes de ser descaladas o suspendidas.

Tabla 9. Respuesta clínica al tratamiento con colistín. (n = 97)

| Terapias con requerimiento de colistín contra agentes susceptibles, n (%) | | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | Colistín IV (n = 21) | Colistín NBZ (n = 6) | IV + NBZ (n = 5) | Total (n = 32) |
| Evolución clínica | | | | |
| Favorable | 16 (80%) | 6 (100%) | 5 (100%) | 27 (87,1%) |
| Desfavorable | 4 (20%) | 0 | 0 | 4 (12,9%) |
| No determinado* | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Terapias con requerimiento de colistín contra agentes no susceptibles, n (%) | | | | |
| | Colistín IV (n = 5) | Colistín NBZ (n = 0) | IV + NBZ (n = 0) | Total (n = 5) |
| Evolución clínica | | | | |
| Favorable | 3 (60%) | 0 | 0 | 3 (60%) |
| Desfavorable | 2 (40%) | 0 | 0 | 2 (40%) |
| Terapias sin requerimiento de colistín, n (%) | | | | |
| | Colistín IV (n = 58) | Colistín NBZ (n = 1) | IV + NBZ (n = 1) | Total (n = 60) |
| Evolución clínica | | | | |
| Completa terapia | 8 (13,8%) | 0 | 0 | 8 (13,3%) |
| Descalación | 45 (77,6%) | 1 (100%) | 0 | 46 (76,7%) |
| Suspensión terapia ATB | 4 (6,9%) | 0 | 1 (100%) | 5 (8,3%) |
| Muerte | 1 (1,7%) | 0 | 0 | 1 (1,7%) |

* Terapia suspendida de manera temprana debido a nefrotoxicidad.

Favorable: Terapia completada, que derivó en una mejoría clínica

Desfavorable: Terapia suspendida por muerte o limitación del esfuerzo terapéutico

IV, intravenoso. NBZ, nebulizado. ATB, antibiótico

Evolución global

Dentro de la totalidad de los pacientes tratados con colistín por al menos 48 horas, 21 (38,2%) de ellos no sobrevivió a la hospitalización, falleciendo 7 de estos durante el tratamiento o a los pocos días tras decidirse limitación del esfuerzo terapéutico.

Respecto a los 25 pacientes que presentaron requerimiento de colistín, ocho (32%) de ellos no sobrevivieron a la hospitalización, falleciendo 6 de los 8 durante el tratamiento o a los pocos días tras declararse limitación del esfuerzo terapéutico. Este último grupo alcanzó a recibir un promedio de 9,2 días de terapia, y dos de ellos ya habían sido tratados con colistín antes.

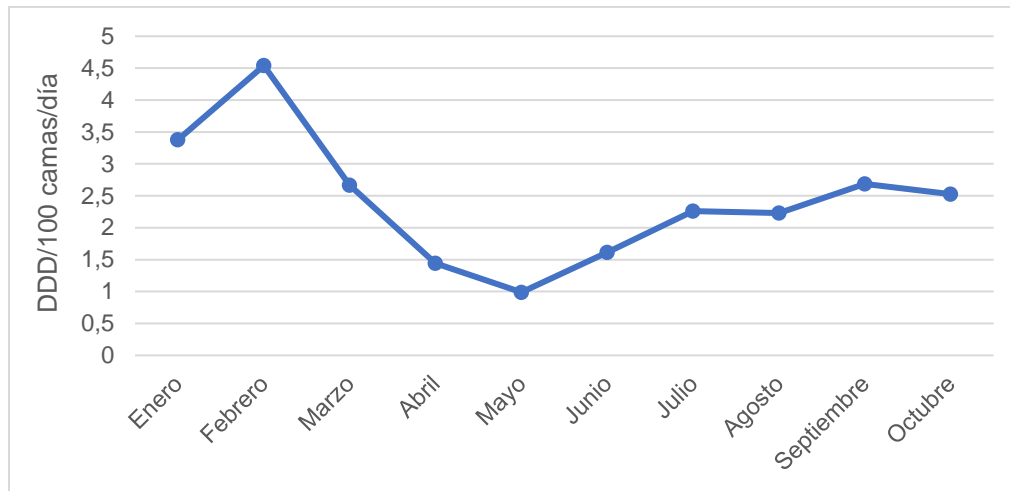
Eventos adversos concomitantes

Según lo registrado en las fichas clínicas, se presentaron 13 casos de nefrotoxicidad durante el uso de colistín intravenoso (14,3%), nueve de ellos bajo uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, y cinco de ellos motivando la desescalación a otro antibiótico. Bajo criterio médico se observó una incidencia de DRESS durante la administración de colistín intravenoso, estando éste dentro de los fármacos sospechosos, pero no logró objetivarse una relación, y el evento no volvió a ocurrir en tratamientos posteriores con colistín recibidos por aquel paciente. No se informó de RAMs a colistín nebulizado.

5. Determinación del consumo de colistín

El consumo de colistín por mes, para la totalidad del hospital, se expone en la Figura 4. Durante el periodo de estudio se despachó un total de 3162 frascos de colistín, con un consumo promedio de 2,4 DDD/100 camas/día. El mayor porcentaje de consumo se presentó en los meses de febrero y enero (4,5 y 3,4 DDD/100 camas/día, respectivamente), mientras que el menor se presentó en el mes de mayo (1 DDD/100 camas/día). Luego de alcanzar su valor máximo en febrero, el consumo se reduce abruptamente en los meses posteriores, estabilizándose en un valor medio desde junio en adelante.

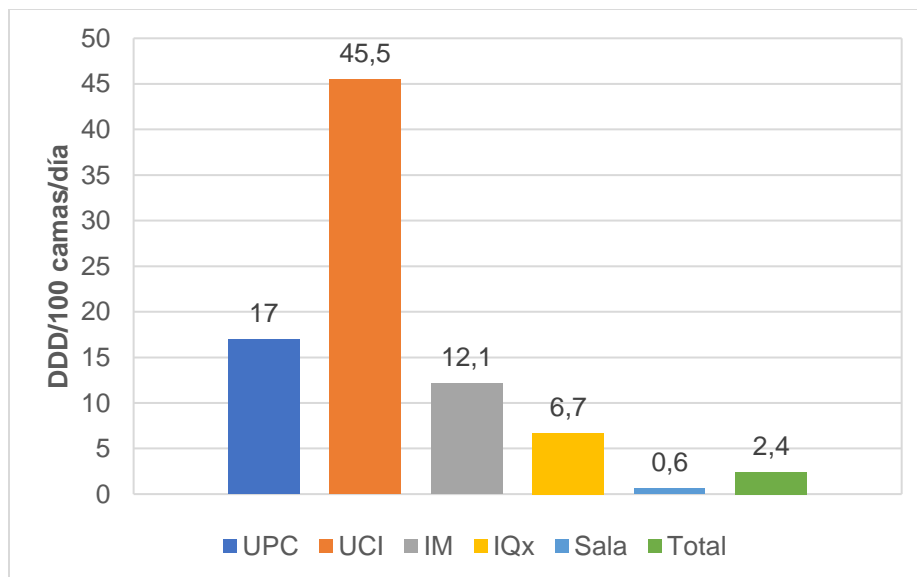
Figura 4. Consumo mensual de colistín entre enero y octubre de 2017.



DDD, Dosis Diaria Definida.

En la Figura 5 se expone el consumo de colistín según servicio clínico. El consumo se concentra fuertemente en las UPC por sobre Sala, en donde el consumo de colistín es mínimo (17 versus 0,6 DDD/100 camas/día, respectivamente). Muy especialmente, el consumo se dispara en la UCI, llegando a un valor de 45,5 DDD/100 camas/día. Dentro de las unidades Intermedias, el consumo es mayor en el IM por sobre el IQx.

Figura 5. Consumo de colistín según servicio clínico entre enero y octubre de 2017.



DDD, Dosis Diaria Definida. UPC, Unidad Paciente Crítico. UCI, Unidad de Cuidados Intensivos. IM, Intermedio Médico. IQx, Intermedio Quirúrgico.

Discusión

La caracterización de los pacientes llevada a cabo destacó que los usuarios de colistín, en su mayoría, fueron pacientes que habían estado hospitalizados recientemente, que habían pasado por UPC, que habían recibido otras líneas de antibióticos antes y que llevaban más de 48 horas de VM. Todos estos puntos resultan ser factores de riesgo para infecciones por organismos XDR, en especial *P. aeruginosa*^{31,32}, escenario en donde este medicamento está particularmente indicado. Como evidencia de esto es que en el 21,1% de los casos el paciente recibió un curso de colistín antes, implicando que para pacientes con muchos factores de riesgo para presentar patógenos como CRPA, colistín es la última línea de acción.

La baja proporción de dosis de carga prescritas, junto al hecho de que todos los tratamientos correspondieron a terapias empíricas que no presentaron requerimiento de colistín, imposibilita estudiar su efecto en los *outcomes* clínicos. La recomendación de utilizar DC se sustenta netamente en estudios farmacocinéticos ilustrando la lenta conversión de CMS a colistín^{20,21}.

Un estudio del año 2012 demostró mayor eficacia al utilizar dosis altas de colistín (9 MUI al día) en conjunto a DC³³, mientras que otro del año 2016 falló en mostrar una mayor mejoría estadísticamente significativa al utilizar dosis de mantención de 7 mg/kg/día de CBA (212121 UI/kg/día de colistín), acompañado de una DC, versus 5 mg/kg/día (151515 UI/kg/día) sin DC³⁴. Sin embargo, ninguno de los trabajos evaluó individualmente el efecto de la DC en la mejoría clínica. En ninguno de los dos estudios se detectó mayor nefrotoxicidad al utilizar una DC.

El único estudio encontrado en la literatura que evaluó el efecto individual de la adición una DC fue publicado en 2017, enfocándose en su uso contra *Acinetobacter baumannii* MDR, sin hallar una mejoría clínica superior, aunque sí hallando una cura microbiológica significativamente mayor, sin generar mayor nefrotoxicidad.³⁵ Por lo tanto, se necesitan más estudios para confirmar su utilidad clínica, pero sí aparenta ser una opción segura y con justificación farmacocinética para aplicar, particularmente para pacientes críticos.

Llama la atención la detección de cuatro casos de terapias con dosificaciones no convencionales. Lamentablemente, debido a la naturaleza retrospectiva del trabajo, no se pudo rescatar las dosis reales aplicadas, o la manera en que las dosis fueron preparadas y administradas. Estos errores de aplicación probablemente tendrían relación con la confusión asociada a las diferentes maneras de expresar la dosificación de colistín, y además, a un desconocimiento de la formulación presente en el hospital.

La presentación de colistín disponible en este centro viene expresada en CBA (100 mg de CBA), pero, por otro lado, el sistema electrónico utilizado en Sala expresa la prescripción de colistín en UI (3.000.000 UI), y en casi la totalidad de los casos la prescripción de colistín en las UPC fue expresada en CMS (240 mg de CMS). Además, por ejemplo, una posología de 2 MUI cada 8 horas podría administrarse sin problemas ocupando frascos de un millón, pero bajo la presentación disponible, no estará exenta de errores de administración.

El tipo de tratamiento y la respuesta al tratamiento fue muy diferente entre colistín intravenoso y nebulizado. La mayoría de las terapias con colistín intravenoso iniciaron de manera empírica y terminaron en descalación o suspensión, mientras que la mayoría de las terapias nebulizadas iniciaron con una base microbiológica y llegaron a resultados favorables. El factor que diferencia ambas vías de administración va por las justificaciones clínicas que llevaron a utilizar colistín en nebulización; en combinación con la terapia intravenosa para bacterias especialmente resistentes o con CIM superiores a 0,5 ug/mL, como descalación desde colistín intravenoso, o como monoterapia para tratamiento de traqueobronquitis asociadas a colonizaciones de bacterias resistentes. Además de esto, los valores de SOFA para las terapias nebulizadas fueron menores que para las intravenosas, dando a entender que las infecciones presentadas por los pacientes que utilizaron esta vía presentaron una menor severidad.

Para la gran mayoría de las terapias combinadas destacó el uso de meropenem y/o de amikacina. Sin embargo, a pesar de ser los antibióticos más ocupados, es baja la proporción de terapias completas con ellos, utilizándose meropenem mayoritariamente como terapia empírica antes de conocer el agente, y utilizándose amikacina como terapia abreviada, en donde se administra una dosis alta de amikacina por tres días, independiente del antibiograma.

En contexto de paciente crítico, ante la sospecha de una sepsis, en la cual pueden estar involucradas bacterias MDR y/o XDR, la idea siempre es un abordaje antimicrobiano inicial empírico de amplio espectro, para luego descalar según resultados de cultivos.³⁶ En este centro, ese abordaje tiende a incluir vancomicina para cobertura Gram positivo y meropenem para cobertura Gram negativo, y ante pacientes particularmente graves o bajo sospecha o antecedentes de bacterias como CRPA o CRAB, componentes de la flora de la UCI, también comprende colistín. El uso de amikacina como terapia corta sería con el fin de bajar rápidamente la carga bacteriana durante los primeros días de sepsis, evitando simultáneamente la aparición de sus efectos adversos.³⁷

La utilización conjunta de colistín y carbapenémicos ha sido un tema controversial en los últimos años, siendo una práctica frecuente en diferentes centros, inclusive contra cepas resistentes a carbapenémicos, pero sin evidencia que sustente un mejor éxito clínico.²⁴ Un ensayo clínico publicado este año comparó la utilización de colistín como monoterapia versus colistín más meropenem para el tratamiento de bacterias resistentes a carbapenémicos, mayoritariamente CRAB con un bajo porcentaje de CRPA y de CRE, fallando en mostrar un mayor éxito clínico producto de esta asociación.²³

Considerando la dificultad que presenta colistín para conseguir concentraciones séricas ideales, de cualquier forma se recomienda la utilización de terapias combinadas, particularmente para agentes con CIM mayores a 0,5 ug/mL.²² Sin embargo, el ideal sería evaluar caso a caso el antibiótico a utilizar, según antibiograma. Este acercamiento se hace evidente al observar que, para el resto de antibióticos utilizados como terapia combinada, su totalidad completó terapia, ya que prácticamente en su totalidad iniciaron de manera microbiológica.

La mayoría de microorganismos aislados fueron encontrados en la vía aérea. En su mayor parte, estos agentes fueron aislados a partir de muestras de aspirado endotraqueal cuantitativo. No obstante, últimamente se ha constatado por Infectología que, en la práctica, buena parte de los cultivos tomados en este centro no son efectivamente cuantitativos al tomarse la muestra (a pesar de notificarse como tal al laboratorio clínico), o incluso son tomados a pacientes no intubados, lo que reduce notoriamente la especificidad de la muestra y provoca falsos positivos y sobreestimación de infecciones.³⁸ Una adecuada toma

de muestra reduciría esta problemática, reduciendo así el número de tratamientos antibióticos innecesarios y esquemas que se suspenden al poco tiempo de iniciarse.

La gran mayoría de las infecciones tratadas con colistín fueron causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Al observar los 41 aislados, destaca la muy baja proporción de susceptibilidad a beta-lactámicos (solamente 22,0% de susceptibilidad a meropenem, 15,0% a imipenem), en adición a la presencia de carbapenemasas en el 53,7% de la muestra, lo que genera dudas sobre la real utilidad de combinar con meropenem una terapia empírica que sospeche de este patógeno. La combinación más utilizada para tratamiento efectivo fue colistín más amikacina, avalado por su favorable susceptibilidad en comparación a los demás antibióticos, también presente en los aislados de *Klebsiella spp.*

La respuesta al tratamiento fue favorable en la mayoría de las infecciones por *P. aeruginosa*. A pesar del perfil XDR y de la presencia de carbapenemasas en la mayoría de las cepas que requirieron colistín, afortunadamente, casi todas las cepas aisladas presentaron una CIM a colistín muy baja, de 0,5 ug/mL. Aunque no se conozcan las concentraciones séricas por no poder determinarse, éstas aparentarían ser suficientes para ejercer su efecto bactericida, o por lo menos, bacteriostático. Llama la atención que, al igual que para *Klebsiella spp.*, parece haber una relación entre cepas con CIM mayor a 0,5 ug/mL y respuestas desfavorables, lo cual sería importante de tener en cuenta para la agresividad del tratamiento, añadiendo otros antibióticos según antibiograma, o si es una infección de foco respiratoria, añadir colistín nebulizado.

Es interesante observar que en cinco casos el equipo tratante haya decidido dejar terapia con colistín a agentes no susceptibles a él, y que en tres de esos casos, el tratamiento haya salido exitoso. Ambas *P. aeruginosa* con susceptibilidad intermedia a colistín fueron tratadas mediante terapia combinada con otro antibiótico según antibiograma, por lo que esta evolución favorable sería más un éxito de la terapia combinada que únicamente de colistín. En el caso de *S. maltophilia*, no existen puntos de corte definidos para colistín, por lo que utilizar colistín contra este agente, en especial cuando es resistente a sus opciones clásicas de tratamiento, es porque no queda otra alternativa.

Si se tiene en mente que el 61,9% de las terapias con colistín iniciadas se suspendieron o descalaron al no requerirse dirigidamente de él, podría ser necesario replantearse cuándo

es necesario incluir a esta droga en el tratamiento empírico para una infección. Otros trabajos han destacado el alto porcentaje de uso de colistín como terapia empírica que rápidamente es descalada, pero reconocen que, por la naturaleza de un paciente crítico, es difícil descalar sin una total certeza de que se puede hacer.³⁹ De cualquier forma, la gran mayoría de las infecciones que requirieron de colistín en este estudio fueron particularmente causadas por CRPA de perfil XDR, pero casi la totalidad de las demás bacterias vistas eran susceptibles a aminoglucósidos y/o carbapenémicos, y sólo se observaron casos muy puntuales de *A. baumannii* o de *S. maltophilia* multirresistente.

La nefrotoxicidad vista en este trabajo concuerda con la reportada en otros estudios^{27,33}, aunque se han reportado porcentajes bastante variados.^{6,26,40} No se informó de neurotoxicidad en ningún caso, aunque cabe considerar que sus manifestaciones principales son parestesias y mareos, cosas muy fáciles de pasar por alto en el contexto de un paciente crítico. Tampoco se informaron RAMs asociadas a la utilización de colistín nebulizado, pero no es fácil tabular efectos adversos asociados a la inhalación de colistín, ya que normalmente las concentraciones son demasiado bajas para generar efectos sistémicos, y los posibles efectos a nivel local no son fáciles de evaluar⁴¹.

A partir de todos los resultados obtenidos, queda de manifiesto que hay grandes diferencias entre la manera actual de utilizar colistín y lo observado en el trabajo de Fica y cols. del año 2007. En aquel trabajo, la totalidad de los tratamientos aplicados presentaban un fundamento microbiológico previo que justificó el uso de colistín, mientras que en la actualidad la vasta mayoría de los tratamientos iniciaron de manera empírica y fueron prontamente descalados o suspendidos, completándose únicamente si hubo justificación para ello. Otro punto es que las dosificaciones utilizadas en aquel estudio fueron cerca de un tercio de las utilizadas en la actualidad, lo que podría haber afectado en que no se haya presentado nefrotoxicidad, pero que al mismo tiempo, se hayan presentado bajas tasas de eficacia clínica (50% de éxito). En cambio, en este trabajo, el porcentaje de terapias con una respuesta favorable fue del 87,1% (80% si sólo se consideran terapias intravenosas), aunque con un porcentaje de nefrotoxicidad del 14,3%.

La evaluación del consumo de colistín entrega dos grandes datos: que el consumo de colistín fue notoriamente mayor durante enero y febrero, y que el consumo de colistín estuvo casi exclusivamente restringido a las UPC, especialmente a la UCI. Sobre la primera

observación, esto podría tener relación con la suspensión durante el verano del programa de control de antibióticos que realiza a diario el equipo de Infectología, lo que derivaría en un mayor número de prescripciones inapropiadas y un menor uso racional de antibióticos. No se han encontrado estudios que evalúen en la realidad nacional el efecto de un programa de control de antibióticos, por lo que sería necesario un estudio aparte para poder profundizar en estas variaciones estacionales.

Respecto al consumo de colistín según servicio clínico, impresiona que el consumo en la UCI es altísimo, 75 veces mayor que el consumo en Sala. Un estudio de la densidad de antibióticos utilizados en UCI durante el año 2016 en diferentes hospitales de Chile hecho por el Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana (datos no disponibles en línea) reveló un consumo promedio de colistín de 9,5 DDD/100 camas/día, en un rango entre 0 y 47,3, demostrando que en este hospital el consumo de colistín es de los más altos a nivel nacional.

La microbiología propia de cada hospital podría, al menos en parte, justificar el alto consumo de colistín. Vale decir, si en una UCI existe una mayor población de bacterias multirresistentes, se requerirá utilizar antibióticos de última línea en mayor medida. Por otra parte, este fenómeno también podría ser explicado por complejidad de cada recinto, en donde hospitales más complejos manejan pacientes de mayor gravedad, que puedan verse más propensos a infectarse en UCI con bacterias multirresistentes, pero no deja de ser importante la prescripción apropiada de colistín para limitar su consumo a una necesidad real de utilización.

Una gran limitante de este estudio es su naturaleza retrospectiva, que ha complicado la capacidad de recabar toda la información posible sobre los casos, especialmente en lo que respecta a las CIM a colistín, a las dosis efectivamente administradas en donde hubo errores de prescripción, y a la obtención del SOFA, que no siempre fue calculado por los médicos tratantes.

Además, el hecho de ser observacional hace que el estudio se limite a informar sobre una serie de casos ya aplicados, implicando diferentes dosis y diferentes tipos de infección a tratar, provocando que los resultados sean más heterogéneos de lo que entregaría un estudio prospectivo controlado.

Este centro no cuenta con medición de concentraciones de amikacina, ni menos de colistín, lo que limita la capacidad de estudiar la farmacocinética de estos agentes. Particularmente para amikacina, limita su capacidad para actuar como terapia completa por sí sola, no como curso abreviado. Al no conocerse su concentración sérica, no es posible optimizarla adecuadamente, limitando la posibilidad de evitar que su uso genere nefrotoxicidad.

Dentro de las proyecciones de este estudio, sería ideal evaluar la eficacia clínica y seguridad de la utilización de DC, al no haberse podido evaluar debido al bajo número de DC utilizadas durante el periodo de estudio. Considerando el nivel de susceptibilidad, se podría estudiar a futuro la seguridad y eficacia de la combinación de colistín y amikacina, bajo la asistencia de un adecuado monitoreo farmacocinético.

Además, es necesario tomar acción contra las diferencias en la expresión de colistín presentes para evitar que vuelvan a suceder errores de administración. Considerando el escenario nacional de la expresión de colistín en UI y el estatus regulatorio de la presentación disponible en el hospital¹², sería necesario unificar las indicaciones hechas por los tratantes, las opciones de prescripción electrónica y el rotulado de la presentación utilizada a esta única manera de expresar, evitando así que se mezclen las unidades y se desconozca la formulación disponible en el centro de salud.

Conclusión

A partir de los resultados obtenidos, se puede concluir que colistín es utilizado principalmente por pacientes con estadías hospitalarias previas, que han pasado por UPC, que han recibido terapia antibiótica recientemente, y que llevan más de 48 horas de VM. Su uso estándar es de 3 MUI cada 8 horas, raramente precedido de una DC, y casi siempre se ve acompañado por otro antibiótico, que en terapia empírica suele ser meropenem o amikacina, ajustándose según antibiograma.

Respecto a la microbiología presentada y la respuesta a los tratamientos, colistín fue utilizado para el tratamiento de infecciones causadas por BGN resistentes a otros antibióticos, destacando *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella spp.*, con una respuesta favorable en el 87,1% de los casos y una nefrotoxicidad del 14,3%. Su uso más prevalente es contra infecciones del aparato respiratorio, y en la mayoría de los casos las terapias inician de manera empírica bajo el contexto de un paciente con factores de riesgo para presentar una bacteria XDR o PDR.

El consumo promedio de colistín a nivel del hospital fue de 2,4 DDD/100 camas/día, siendo más alto en enero y febrero, meses en que no se realiza control diario de antibióticos. Además, el consumo en la UCI se dispara hasta 45,5 DDD/100 camas/día, siendo de los mayores a nivel nacional.

En resumen, para evitar problemas asociados al uso de colistín, el ideal sería evitar su uso innecesario, tratando de no iniciar terapias con colistín que rápidamente terminan en descalación o suspensión. Para ello es necesaria una adecuada toma de muestras, reducir duplicidad con meropenem si no generará una sinergia, y si fuese posible, darle un mayor rol a amikacina, que bajo un adecuado monitoreo farmacocinético, podría llegar a ser una alternativa segura y efectiva contra CRPA por sí sola. Por otro lado, si es necesario utilizar colistín, esta terapia debiese contemplar dosis apropiadas –expresadas en UI–, una adecuada terapia combinada –en especial para cepas con una CIM mayor a 0,5 ug/mL–, y para pacientes críticos, la adición de una DC.

A pesar de las limitaciones metodológicas de un estudio retrospectivo, la investigación realizada a partir de la revisión de las fichas clínicas de los pacientes permitió evaluar la utilización de colistín dentro del centro hospitalario y generar sugerencias para la optimización de su uso, las cuales podrían ser examinadas en estudios futuros.

De cualquier manera, se debe tener claro que la recuperación de colistín se debe netamente a la escasez de nuevos antibióticos, mas no a una completa inexistencia de ellos. Durante este año, dos nuevos antibióticos han sido puestos a prueba en este centro: ceftolozano/tazobactam (Zerbaxa®, disponible en Chile) y ceftazidima/avibactam (Zavicefta®, no disponible aún en Chile), ambas cefalosporinas asociadas a un inhibidor de beta-lactamasas. Los dos productos actúan contra CRPA y contra CRE (aunque no son activas contra CRAB), pero su actividad depende de la presencia o no de carbapenemasas, y del tipo de éstas. Aparte de su espectro de acción similar a colistín, presentan un perfil de seguridad superior, por lo que si los resultados son positivos y su disponibilidad incrementa, podrían representar buenas opciones para utilizar contra pacientes con agentes XDR, en donde colistín pudiese ser insuficiente o su uso no sea seguro. En cualquier caso, mientras el contexto siga siendo como el actual, colistín no dejará de estar disponible, y por ahora, seguirá conservando su elevado poder contra estas bacterias.

Bibliografía

1. OMS. Resistencia a los antimicrobianos. [en línea] <https://www.who.int/topics/antimicrobial_resistance/es/>. [Fecha de consulta: 24/10/2018]
2. Boucher H, Talbot G, Bradley J, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
3. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-327.
4. The Pew Charitable Trusts. Antibiotics Currently in Global Clinical Development. [en línea] <https://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2018/09/antibiotics_currently_in_global_clinical_development_sept2018.pdf?a=en&hash=BDE8590154A21A3167CB62A80D663534906C4308>. [Fecha de consulta: 12/10/2018]
5. Arias C, Murray B. Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century — A Clinical Super-Challenge. *N Engl J Med*. 2009;360(5):439-443.
6. Biswas S, Brunel J, Dubus J, Reynaud-Gaubert M, Rolain J. Colistin: An update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(8):917-934.
7. Aguayo A, Mella S, Riedel G, et al. Colistín en la era post-antibiótica. *Rev Chilena Infectol*. 2016;33(2):166-176.
8. Karaiskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? *Expert Opinion Drug Metab Toxicol*. 2017;13(1):59-71.
9. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281.
10. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(10):1351-1370.
11. Ortwine J, Kaye K, Li J, Pogue J. Colistin: Understanding and Applying Recent Pharmacokinetic Advances. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2015;35(1):11-16.
12. Rosales R, Rojas L, Zamora F, et al. El desafío en la dosificación de colistín: actualización de las recomendaciones disponibles. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(2):105-116.
13. ISP. Resolución Exenta 309. Modifica Los Rótulos y Folletos de Información Al Profesional y Al Paciente de Los Productos Farmacéuticos Que Contienen Colistimetato Sódico. [en línea] <http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion_exenta_309.pdf>. [Fecha de consulta: 02/08/2018]
14. Vicari G, Bauer S, Neuner E, Lam S. Association Between Colistin Dose and Microbiologic

- Outcomes in Patients With Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):398-404.
15. Gibson G, Bauer S, Neuner E, et al. Influence of Colistin Dose on Global Cure in Patients with Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):431-436.
 16. Nation RL, Garonzik SM, Li J, et al. Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform? *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):552-558.
 17. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
 18. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters*. Version 8.0, 2018.
 19. Nation R, Garonzik S, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*. 2016;64(5):565-571.
 20. Plachouras D, Karvanen M, Friberg L, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3430-3436.
 21. Mohamed A, Karaiskos I, Plachouras D, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4241-4249.
 22. Vardakas K, Rellos K, Triarides N, Falagas M. Colistin loading dose: evaluation of the published pharmacokinetic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(5):475-484.
 23. Paul M, Daikos G, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):391-400.
 24. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2305-2309.
 25. Nation R, 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*. 2015;15(2):225-234.
 26. Falagas M, Kasiakou S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.
 27. Falagas M, Rafailidis P, 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(2):194-199.
 28. Fica A, Céspedes I, Gompertz M, Jalón M, Sakurada A, Sáez E. Colistín en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos pan-resistentes. *Rev Chilena Infectol*. 2007;24(5):360-367.
 29. Ferreira F, Bota D, Bross A, et al. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome

- in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754.
30. Luppi M. El concepto de terapia de "descalación". *Medwave*. 2003;3(6):e1721.
 31. Raman G, Avendano E, Chan J, et al. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):79.
 32. Fujitani S, Sun H, Yu V, Weingarten J. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest*. 2011;139(4):909-919.
 33. 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(12):1720-1726.
 34. Elefritz J, Bauer K, Jones C, et al. Efficacy and Safety of a Colistin Loading Dose, High-Dose Maintenance Regimen in Critically Ill Patients With Multidrug-Resistant Gram-Negative Pneumonia. *J Intensive Care Med*. 2017;32(8):487-493.
 35. Katip W, Meechoui M, Thawornwittayakom P, et al. Efficacy and Safety of High Loading Dose of Colistin in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*, August 2017.
 36. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):486-552.
 37. Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2):146-151.
 38. Fica A, Cifuentes M, Hervé B. Actualización del Consenso "Neumonía asociada a ventilación mecánica". Primera parte: Aspectos diagnósticos. *Rev Chilena Infectol*. 2011;28(2):130-151.
 39. Messina A, Brink A, Richards G, van Vuuren S. Opportunities to optimise colistin stewardship in hospitalised patients in South Africa: Results of a multisite utilisation audit. *South African Medical Journal*. 2018;108(1):28-32.
 40. Rigatto M, Oliveira M, Perdigão-Neto L, et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4):2443-2449.
 41. Wenzler E, Fraidenburg D, Scardina T, Danziger L. Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):581-632.

Anexo 1: Escala SOFA

La escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) permite evaluar la incidencia de disfunción de órganos en pacientes hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), evaluando de forma individual seis diferentes componentes del organismo en una escala de 0 a 4, en donde un mayor valor representa un mayor nivel de disfunción de ese órgano.²⁹

| Variable | Puntaje SOFA | | | | |
|--|-----------------|---------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respiración PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) | >400 | ≤400 | ≤300 | ≤200 | ≤100 |
| Coagulación Plaquetas x 10 ³ (mm ³) | >150 | ≤150 | ≤100 | ≤50 | ≤20 |
| Hígado Bilirrubina (mg/dL) | <1,2 | 1,2–1,9 | 2,0–5,9 | 6,0–11,9 | ≥12,0 |
| Cardiovascular Hipotensión | Sin hipotensión | PAM < 70 mmHg | Dop ≤0,5 o dob (cualquier dosis) * | Dop >0,5, epi ≤0,1, o norepi ≤0,1 * | Dop >15, epi >0,1, o norepi >0,1 * |
| Neurológico Escala de Coma de Glasgow | 15 | 13–14 | 10–12 | 6–9 | <6 |
| Renal Creatinina (mg/dL) o débito urinario (mL) | <1,2 | 1,2–1,9 | 2,0–3,4 | 3,5–4,9 o <500 | >5,0 o <200 |

*Dosis expresadas en µg/kg/min, y administradas por al menos una hora.

PaO₂, presión parcial de oxígeno en sangre arterial. FiO₂, fracción inspirada de oxígeno. PAM, presión arterial media. Dop, dopamina. Dob, dobutamina. Epi, epinefrina. Norepi, norepinefrina.