



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**" Determinación de la respuesta a colistina endovenosa  
en el tratamiento de la infección por *Pseudomona  
aeruginosa* multirresistente en el Hospital Nacional  
Edgardo Rebagliati Martins"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades  
Infecciosas y Tropicales

**AUTOR**

Johan MARÍN LIZARRAGA

Lima, Perú

2008



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Marín J. Determinación de la respuesta a colistina endovenosa en el tratamiento de la infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2008.

---

## INDICE

RESUMEN	3-5
INTRODUCCION Y OBJETIVOS	6-13
PACIENTES Y METODOS	14-20
RESULTADOS	21-33
DISCUSIÓN	34-43
CONCLUSION	44-45
BIBLIOGRAFÍA	46-54

## RESUMEN

INTRODUCCION Y OBJETIVO: *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria gram negativa que continúa siendo la principal causa de infecciones nosocomiales oportunistas, causando alrededor de 14-18% de infecciones en el ambiente hospitalario. La resistencia de agentes antimicrobianos es un problema clínico y un problema de salud pública reconocido. *Pseudomonas aeruginosa* muestra una particular predilección para el desarrollo de resistencia. La emergencia de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* limita el futuro terapéutico y es asociado con un incremento en frecuencia de mortalidad, morbilidad y altos costos hospitalarios. La emergencia de bacterias resistentes a muchas clases de antibióticos comercialmente disponibles y la escasez de nuevos agentes antimicrobianos con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (PAMR) ha llevado a la reconsideración de la colistina como una opción terapéutica disponible. El presente trabajo pretende determinar la respuesta asociada al uso de colistina endovenosa para el tratamiento de PAMR, así como de factores asociados a peor pronóstico y nefrotoxicidad por el uso de la misma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. No existe a nivel nacional

otra experiencia con el uso de colistina endovenosa para el tratamiento de PAMR.

**PACIENTES Y METODOS:** Se revisaron 35 historias clínicas de pacientes hospitalizados que habían recibido colistina endovenosa para el tratamiento de PAMR en diferentes servicios del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período comprendido entre 01 de Enero del 2002 hasta el 31 de Julio del 2004.

Los pacientes fueron tratados con rangos de dosis diarias entre 2,5 mg/kg/día hasta 4 mg/kg/día de colistina. Se revisó datos clínicos, respuesta terapéutica, nefrotoxicidad y evolución hasta el alta.

**RESULTADO:** Se trataron 28 pacientes con colistina endovenosa por más de 72 horas, los mismos que ingresaron al presente estudio. Se utilizó en eventos como Neumonía Intrahospitalaria 11 pacientes (39,2%); Bacteriemia 4 pacientes (14,4%); Infección Herida Operatoria-Úlcera de Presión 3 pacientes (10,7%); Infección del Tracto Urinario 3 pacientes (10,7%); Infección de Varios Sitios 3 pacientes (10,7%); Traqueobronquitis 2 pacientes (7,1%) y Colangitis 1 paciente (3,6%). El tratamiento fue iniciado con un retraso promedio de 4,8 días, desde la toma de muestra microbiológica respectiva hasta el inicio de tratamiento. Se observó una respuesta favorable en el 50% de los casos. Los 3 pacientes incluidos con Infección de Varios Sitios evolucionaron

desfavorablemente. Los pacientes incluidos con diagnóstico de Traqueobronquitis, Empiema y Colangitis evolucionaron favorablemente. Sobrevivieron a la hospitalización 35,7% de pacientes. La nefrotoxicidad en pacientes que iniciaron el tratamiento con función renal normal fue de 4,5% y en pacientes que iniciaron el tratamiento con función renal alterada fue de 16,7%.

CONCLUSION: Colistina endovenosa tiene una eficacia moderada en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* multiresistente. Además, es un compuesto seguro respecto a nefrotoxicidad para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* multiresistente.

PALABRAS CLAVE: *Pseudomona aeruginosa* multiresistente, Colistina, Mortalidad, Nefrotoxicidad.

## INTRODUCCION

Los antibióticos han salvado innumerables vidas y han transformado la práctica de la Medicina desde el primer florecimiento de la quimioterapia antimicrobiana en los años 30 y 40 del siglo XX. El advenimiento de los mismos ha dividido a la Medicina cronológicamente, en una era pre-antibiótica y post-antibiótica, donde se pensó que la mayoría de las enfermedades, principalmente las infecciosas serían erradicadas. Pero varias décadas posteriores a su inserción se encontraron con algo que no se imaginaron que podría ser un desafío tanto para la medicina actual como para la futurista: la Resistencia Bacteriana, simplemente un poder de adaptación y supervivencia de los seres microscópicos.

*Pseudomona aeruginosa* es un importante patógeno nosocomial, causando alta mortalidad en pacientes susceptibles. Existe un número limitado de agentes antimicrobianos con adecuada actividad contra *P. aeruginosa*, incluyendo penicilinas antipseudomonas, cefalosporinas, carbapenem y fluoroquinolonas, particularmente ciprofloxacino. Los aminoglucósidos son usualmente usados



como parte de un régimen de terapia combinada para tratar infecciones serias por pseudomonas, pero no son recomendados como terapia única. Para cada uno de estos agentes, la emergencia de resistencia durante la terapia ha sido descrita y ha sido reconocido como una causa de falla de tratamiento (1).

*P. aeruginosa* es la segunda bacteriemia más común (14% de todos los casos) que causa sepsis en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y es el único patógeno independientemente asociado con incremento de la mortalidad (2). En bacteriemias polimicrobianas, la mortalidad parece ser debida principalmente a *P. aeruginosa* (3).

La infección por *P. aeruginosa* es más probable que resulte en falla multiorgánica sistémica (4). La infección por *P. aeruginosa* adquirida en la comunidad es también clínicamente importante, aún en población con fibrosis pulmonar no quística. La colonización por *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con EPOC Exacerbado son 5,6 veces más probable de fallar a la ventilación no invasiva (5) con una proporción incrementada de mortalidad.

Uno de los mayores logros de la medicina moderna ha sido el desarrollo de antibióticos para el tratamiento de infecciones potencialmente fatales, la misma que ha llevado inevitablemente a la adquisición de resistencia hacia su actividad antimicrobiana. Desafortunadamente, las dos últimas décadas ha sido marcada

por una disminución en el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos y un marcado incremento de la resistencia a aquellos actualmente disponibles (6). En particular, existe una preocupación creciente con el aumento de prevalencia de infecciones causadas por bacterias gram negativas, en particular *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*; para estas especies las polimixinas son a veces los únicos antibióticos activos disponibles (7). Desde que no ha habido nuevos antibióticos para infecciones por bacterias gram negativas, en la práctica médica se ha dado un nuevo valor a la colistina, un antibiótico relativamente viejo de la familia de las polimixinas. En pacientes críticamente enfermos con tales infecciones, colistina (polimixina E) está siendo reutilizada como terapia de salvatage (8,9).

Colistina es uno de los antibióticos de la familia de polimixinas producida por *Bacillus colistinus*. Las Polimixinas fueron descubiertos en 1947 (10). Colistina fue reportada por primera vez por Koyama y colaboradores (11), inicialmente se pensaba que era distinta a las polimixinas, aunque posteriormente se probó que era idéntica a la polimixina E (12).

Colistina fue inicialmente usado terapéuticamente en Japón y en Europa durante la década de 1950 y en Estados Unidos en la forma de colistimetato sódico en 1959 (13). Sin embargo, las formulaciones endovenosas de colistina y polimixina B fueron gradualmente abandonadas en muchas partes del mundo

en los inicios de la década de 1980 debido a los reportes de alta incidencia de nefrotoxicidad (14,15). Posteriormente, el uso endovenoso de colistina fue principalmente restringido durante las dos últimas décadas para el tratamiento de infecciones pulmonares de bacterias gram negativas multidrogo-resistentes en pacientes con fibrosis quística (16,17).

En el mercado existen 2 formas comercialmente disponibles de colistina: colistina sulfato, usado de manera tópica y oral y colistimetato sódico (colistina metanosulfonato sódico, colistina sulfometato sódico), usado parenteralmente. Ambas formas pueden ser administradas por vía inhalatoria. La administración parenteral de colistina metanosulfonato sódico en humanos ha sido asociada con nefrotoxicidad, neurotoxicidad e hipersensibilidad (15,18,19).

Los términos colistina y colistimetato no son intercambiables (7). Colistimetato no es estable in vitro o in vivo y es hidrolizado a una serie de derivados metanosulfonados más colistina. Colistina es más estable que colistimetato en plasma humano (20). Colistimetato sódico es administrado parenteralmente puesto que es menos tóxico que colistina sulfato (21). Con respecto a la actividad antibacteriana contra *P. aeruginosa*, recientes estudios han indicado que colistimetato es una pro-droga no activa de colistina (22)

A la actualidad, existe un interés en la forma parenteral de colistina para bacterias gram negativas resistentes a otros antibióticos, principalmente se ha enfocado a cepas resistentes de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Levin et al. usó colistina endovenosa a dosis de 2,5-5 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 300mg dividido en 2 o 3 dosis para tratar un rango de infecciones causadas por cepas multiresistentes de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en 59 pacientes, incluyendo neumonía, infección del tracto urinario, bacteriemias, infección del SNC, peritonitis, infección asociada a catéter y otitis media (23). En los casos donde la infección fue probada un buen resultado se obtuvo en 67% de pacientes, aunque la respuesta de neumonía fue sólo de 25% en este estudio (23).

Lindel et al. demostró que la colistina endovenosa tiene una eficacia en pacientes críticamente enfermos con sepsis por *P. aeruginosa* multiresistente, curando a 14 de 22 (61%) pacientes con ventilación mecánica en UCI con shock séptico y/o falla renal (24). Similarmente, Markou et al. encontró una respuesta de 73% (de 26 tratamientos) en 24 pacientes en UCI con infección por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* multi-resistentes utilizando colistina endovenosa (25). Todos los estudios clínicos mencionados arriba fueron reportados desde el año 1999.

Los efectos adversos más comunes asociados al uso de colistina son nefrotoxicidad y neurotoxicidad. La toxicidad renal principalmente incluye necrosis tubular aguda manifestada como una disminución de la depuración de creatinina e incremento de los niveles de urea y creatinina sérica. La neurotoxicidad y nefrotoxicidad usualmente son reversibles luego de una discontinuación temprana de la droga. Sin embargo, existen escasos reportes publicados de nefrotoxicidad irreversible luego del cese de tratamiento con colistina (26).

La temprana experiencia con el uso de colistina reveló una incidencia de nefrotoxicidad de 20,2% en un estudio publicado en 1970 en 317 episodios de infecciones (24), lo cual fue corroborado en estudios publicados posteriormente (27,28). Sin embargo, recientes datos indican que los efectos adversos de colistina pueden ser menos frecuentes de lo que antes se pensaba (25,29). Notablemente 2 estudios conducidos exclusivamente en pacientes en UCI que recibieron colistina la incidencia de nefrotoxicidad fueron 18,6% y 14,3% respectivamente (25,30).

En otro reciente estudio, sólo 8% de pacientes de UCI que recibieron colistina endovenosa por un promedio de 21,3 días desarrollaron nefrotoxicidad (31). En otro reciente estudio de pacientes con fibrosis quística mostraron que la disfunción renal fue potenciada con la co-administración de colistina y

aminoglucósidos. Sin embargo, colistina por sí misma o en combinación con otros antibióticos no parecieran tener una alta incidencia de nefrotoxicidad (32).

A nivel nacional no existen estudios realizados sobre el uso de colistina endovenosa para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* multiresistente. El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período comprendido entre el primero de enero del 2002 hasta el 31 de julio del 2004 empleó colistina para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* multiresistente. No existe referencia sobre el uso de colistina endovenosa en otro hospital a nivel nacional. Este trabajo tiene como objetivo principal conocer el resultado del tratamiento de la infección nosocomial por *P. aeruginosa* multiresistente con colistina endovenosa en el Hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## **Objetivo General**

- ✓ Conocer la respuesta al tratamiento de la infección nosocomial por PAMR con colistina endovenosa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins

## **Objetivos Específicos:**

- ✓ Determinar la incidencia de nefrotoxicidad asociado al uso de colistina endovenosa para el tratamiento de infección nosocomial por PAMR.
  
- ✓ Conocer la mortalidad de la infección nosocomial por PAMR en pacientes que habían recibido colistina endovenosa.
  
- ✓ Identificar cual es el sitio de infección nosocomial más frecuente por PAMR en los pacientes estudiados.
  
- ✓ Identificar los servicios que con mayor frecuencia reportan infección nosocomial por PAMR.

## **PACIENTES Y METODOS**

### **PACIENTES.**

El presente estudio descriptivo retrospectivo se llevó a cabo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, hospital de IV Nivel, el cual cuenta con 1,500 camas de hospitalizaciones, con un servicio de Unidad de Cuidados Intensivos con 54 camas.

Se incluyeron en el presente trabajo los pacientes que cursaron con infecciones intrahospitalarias causadas por *P. aeruginosa* multiresistente quienes fueron hospitalizados desde el 01/01/02 hasta el 31/07/04 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, los mismos que fueron tratados con colistina endovenosa.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el presente trabajo, recabando la información solicitada en la Ficha de Evaluación de Uso de Colistina (previamente elaborada) desde el inicio de uso de colistina hasta el alta o muerte del paciente. Los pacientes que recibieron menos o igual de 3 días de uso de colistina fueron excluidos del presente estudio debido a que ellos no pueden ser considerados como falla terapéutica (24).



Los datos recopilados en la ficha indicada consisten en edad, sexo, diagnóstico, parámetros clínicos y paraclínicos durante el inicio, quinto día y fin del tratamiento con colistina endovenosa. Además, se registró el puntaje en el SOFA y APACHE II al inicio del tratamiento como factor pronóstico.

Así mismo, se registró la creatinina inicial y creatinina final al tratamiento con colistina; en el caso que aumentó la creatinina sérica se registró el día que aumento la misma.

### **TEST MICROBIOLÓGICOS.**

La identificación de *P. aeruginosa* multiresistente en especímenes clínicos remitidos al Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se realizó con MICROSCAN BD USA y con la realización de pruebas convencionales como la reacción de citocromo oxidasa, producción de pigmentos, glucosa oxidasa y crecimiento a 35°C.

Las pruebas de sensibilidad in vitro se realizó por el Método de Kirby Bauer. Utilizando los discos de sensibilidad a Grupo A: Cefotaxidima, Gentamicina, Piperacilina y Grupo B: Amikacina, Aztreonam, Cefepime, Ciprofloxacino e

Imipenem según lo recomendado por la NCCLS (Nacional Committee for Clinical Laboratory Standards). El margen de resistencia estaba definido como <18mm para Ceftazidima y Cefepime, < de 21mm para Ciprofloxacino, <15mm para Gentamicina, < 16mm para Imipenem y < de 18mm para Piperacilina. No se realizó la prueba de susceptibilidad a Colistina en ningún espécimen clínico remitido, por no contar con la misma en el nosocomio donde se realizó este estudio.

#### **ADMINISTRACION DE COLISTINA.**

La dosis inicial de colistina fue seleccionada de acuerdo al peso del paciente y la depuración calculada de creatinina. Además, la dosis de colistina endovenosa fue calculada por un médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, con autorización previa de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Los pacientes fueron tratados con rangos de dosis diarias entre 2,5 mg/kg/día hasta 4 mg/kg/día.

La dosis de colistina endovenosa fue modificada de acuerdo a la depuración calculada de creatinina durante el curso de tratamiento, la misma que fue realizada por un médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Las dosis fueron ajustadas de acuerdo con el siguiente esquema: para valores de filtración glomerular de 30 a 50 ml/min: 2,5 mg/kg/día; para valores entre 10 y 30 ml/min: 1,5 mg/kg/día y para cifras menores de 10 ml/min: 1mg/kg cada 1 o 2 días.

#### **DEFINICIONES DEL ESTUDIO.**

La infección por *P. aeruginosa* multiresistente fue definida como signos y síntomas de infección, y un cultivo positivo para este microorganismo de un fluido estéril (sangre, líquido pleural, orina) o de un sitio no estéril (secreción bronquial, sitio quirúrgico) en el cual fue identificado como único patógeno.

Los diagnósticos de neumonía, bacteriemia, infección del tracto urinario, traqueobronquitis, infección de herida operatoria/úlceras de presión, infección asociada a catéter venoso central y otras encontradas en este trabajo fueron diagnosticadas de acuerdo a los criterios establecidos por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades.

Los términos empleados se definieron como se menciona a continuación:

**Fiebre:** Temperatura oral mayor de 37,5 °C; **Leucocitosis:** Leucocitos mayor de 12,000 /uL; **Desviación Izquierda:** Abastionados mayor de 500 /uL; **Plaquetopenia:** Plaquetas menor de 150,000 /uL; **Uso de Inotrópicos:** Uso de inotrópicos al inicio y durante el tratamiento con colistina; **Uso de Ventilación Mecánica:** Uso de ventilador artificial al inicio y durante el tratamiento con colistina

La cuantificación de la gravedad de los pacientes incluidos en el presente trabajo se realizó mediante el cálculo del APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) . Así mismo, se realizó la valoración del fracaso multiorgánico relacionado con la sepsis con el cálculo del SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment).

Se definió como **disfunción respiratoria** cuando presentaban un  $PaO_2/FiO_2 < 400$  al inicio de tratamiento con colistina; **disfunción renal** cuando presentaban una creatinina sérica mayor o igual a 1,2 mg/dl al inicio de tratamiento con colistina; **disfunción hepática** cuando presentaban un dosaje de bilirrubina sérica mayor o igual a 1,2 mg/dl al inicio de tratamiento con colistina; **disfunción neurológica** cuando presentaban una ECG  $< 15$  al inicio de tratamiento con colistina; **disfunción hematológica** cuando presentaban un recuento de plaquetas menor de 150,000 /uL al inicio de tratamiento con

colistina y **disfunción cardiovascular** cuando presentaban una presión arterial media menor de 70 mmHg al inicio de tratamiento de colistina.

## **EVALUACIÓN DE RESPUESTA CLINICA**

La respuesta al tratamiento fue catalogada como **favorable** si se observó una mejoría clínica y de laboratorio durante el uso de colistina y **de fracaso o no respuesta** si el paciente falleció durante el tratamiento o permaneció en condiciones clínicas estacionarias o hubo desmejoría de las condiciones clínicas o de laboratorio durante el tratamiento de los mismos. Los pacientes que recibieron menos o igual de 3 días de uso de colistina fueron excluidos del presente trabajo debido a que ellos no pueden ser considerados como falla terapéutica (24).

## **EVALUACIÓN DE NEFROTOXICIDAD**

En este trabajo se utilizaron los mismos criterios considerados por otros autores para definir nefrotoxicidad (30). Para aquellos pacientes con función renal previa normal (pacientes que tenían un valor de creatinina menor o igual de 1,2 mg/dl), se definió como el incremento de la concentración de creatinina hasta 2

mg/dl durante el uso de colistina. Para pacientes con función renal previa anormal (pacientes que tenían un valor de creatinina mayor de 1,2 mg/dl), se consideró como nefrotoxicidad, cuando presentaban un aumento al doble de la creatininemia inicial.

## **RESULTADOS**

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN**

En el periodo de análisis que comprendió desde el 01/01/02 hasta el 31/07/04 incluyó un total de 35 pacientes, de los cuales 7 pacientes fueron excluidos debido a que recibieron menos o igual de 3 días de uso de colistina, debido a que en estos pacientes no se puede considerar como falla terapéutica de colistina. Por lo tanto, en el presente trabajo se han incluido en total 28 pacientes.

La edad promedio de los pacientes fue de 60,43 años (rango de 14 años a 91 años). Con respecto al género se observó que habían 12 hombres (42,8%) y 16 mujeres (57,2%), conforme se describe en la Tabla N°1.

#### **TABLA N°1. DISTRIBUCION SEGUN SEXO DE PACIENTES TRATADOS CON COLISTINA-HNERM-PERIODO ENE-02-JUL-04**

<b>SEXO</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
HOMBRE	12	42.8
MUJER	16	57.2
TOTAL	28	100.0

El promedio (DS) de la puntuación de APACHE II para los pacientes que ingresaron al estudio fue de 16,32 (+- 5,6 puntos; rango 5 a 28 puntos). Además, 10 pacientes (35,7%) tenían un puntaje mayor de 20. El promedio (DS) de la puntuación de SOFA fue de 6,93 (+- 2,6 puntos; rango 3 a 12 puntos).

En la Tabla N°2 se muestran los Servicios de donde procedieron los pacientes diagnosticados con infección por PAMR. Se encontró que 19 pacientes estaban hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (67,8%); 4 pacientes se encontraban hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna (14,3%); 2 pacientes se encontraban en el Servicio de Neurocirugía (7,1%) y se diagnóstico 1 paciente con infección por PAMR en los siguientes servicios: Servicios de Pediatría, Cirugía de Tórax y Cardiovascular y Cirugía General.



**TABLA No 2. INFECCION POR PAMR SEGÚN SERVICIO DE DIAGNOSTICO EN PACIENTES TRATADOS CON COLISTINA. HNERM. PERIODO ENE-02-JUL-04**

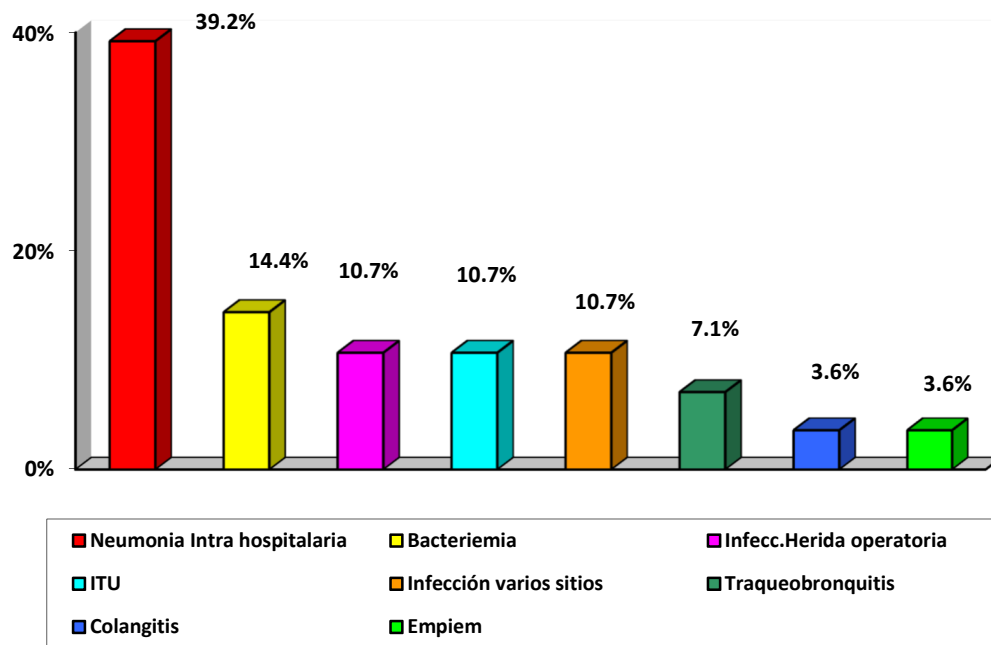
SERVICIOS	PACIENTES	%
UCI	19	67.8
Medicina Interna	4	14.3
Neurocirugía	2	7.1
Pediatría	1	3.6
Cirugía de Tórax y Cardiovascular	1	3.6
Cirugía General	1	3.6
Total	28	100.0

### **INFECCIONES TRATADAS CON COLISTINA**

Como se muestra en el Gráfico N°1 colistina fue utilizado mayoritariamente en tratar eventos de Neumonía Intrahospitalaria (n=11; 39,2%). Otras indicaciones incluyeron Bacteriemia con un total de 04 pacientes (14,4%), Infección de Herida Operatoria-Ulcera de Presión, Infección del Tracto Urinario e Infección de Varios Sitios; estas 3 últimas incluyeron a 03 pacientes cada una, con un porcentaje de 10,7% por cada una. También se incluyó

Traqueobronquitis 02 pacientes (7,1%), Colangitis y Empiema, ambas con un paciente que corresponde a un porcentaje de 3,6% cada una.

**GRÁFICO N° 1. TIPO DE DIAGNOSTICO DE INFECCION POR PAMR. HNERM. PERIODO ENE-02-JUL04**



La terapia se inició con un promedio de (DS) 4,8 días (+- 4,4 días, rango 2 a 20 días) desde la toma de muestra respectiva hasta el diagnóstico de infección obtenida por el resultado de la misma y el inicio del tratamiento con colistina. El resultado de las muestras biológicas fue reportado por el Servicio de

Microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el mismo que se realizó con MICROSCAN BD USA y con la realización de pruebas convencionales como la reacción de citocromo oxidasa, producción de pigmentos, glucosa oxidasa y crecimiento a 35°C.

La dosis promedio ofertada en pacientes con función renal normal fue de 2,5 mg/kg/día hasta 4 mg/kg/día, siendo corregida de acuerdo a la depuración calculada de creatinina como se mencionó previamente. Además, la duración promedio de tratamiento (DS) fue de 14,7 días (+- 13,6 días; rango 5 a 72 días). Sólo 01 paciente (3,6%) tenía terapia dialítica al inicio del tratamiento con colistina, siendo la dosis utilizada de 1 mg/kg cada día.

### **RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

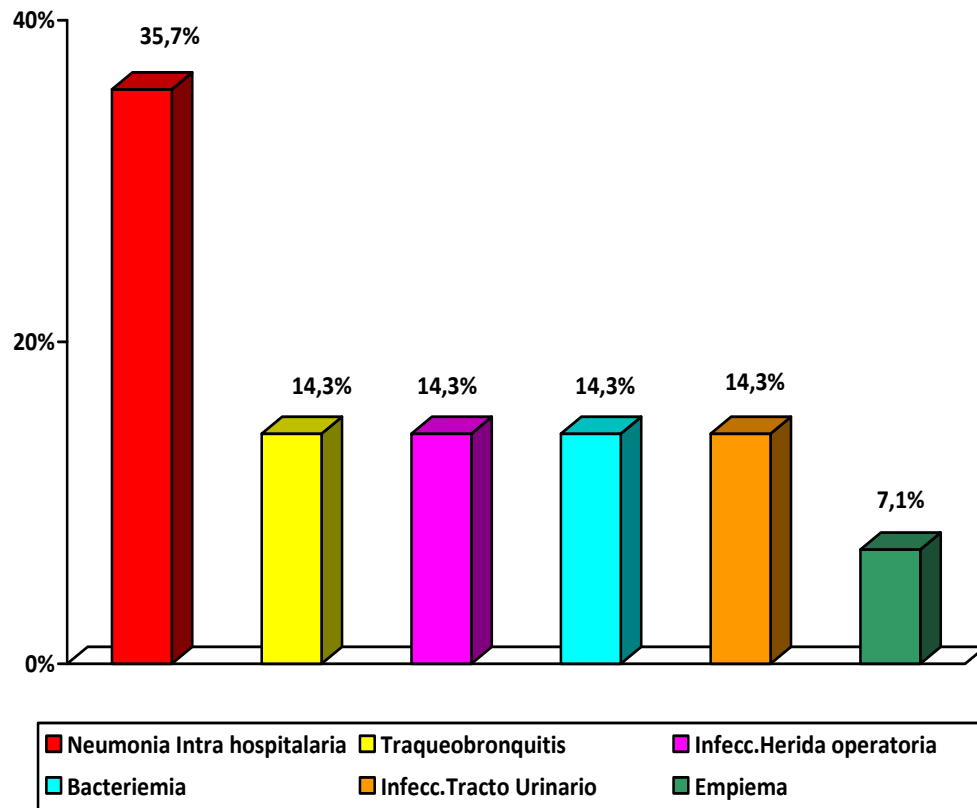
La respuesta al tratamiento fue catalogado como favorable de acuerdo a los criterios utilizados en el presente estudio en la mitad de los casos (n=14; que corresponde a 50%) como se muestra en la Tabla N°3.

### **TABLA No 3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON COLISTINA EN PACIENTES CON PAMR-HNERM**

RESPUESTA	PACIENTES	PORCENTAJE
FAVORABLE	14	50
NO FAVORABLE	14	50
TOTAL	28	100

En el Gráfico N°2 se observa los pacientes según diagnóstico que evolucionaron favorablemente al tratamiento con colistina. Los pacientes que evolucionaron favorablemente incluyeron a 05 pacientes con Neumonía Intrahospitalaria (35,7%). Además, 02 pacientes con los siguientes diagnósticos: Traqueobronquitis, Infección de Herida Operatoria-Ulcera de Presión, Bacteriemia e Infección del Tracto Urinario, cada uno de los mismos representa un 14,3%. Además, 01 paciente con Empiema evolucionó favorablemente (7,1%).

**GRÁFICO No 2: RESPUESTA FAVORABLE SEGÚN DIAGNOSTICO EN PACIENTES TRATADOS CON COLISTINA HNERM ENE-2002-JUL-2004.**

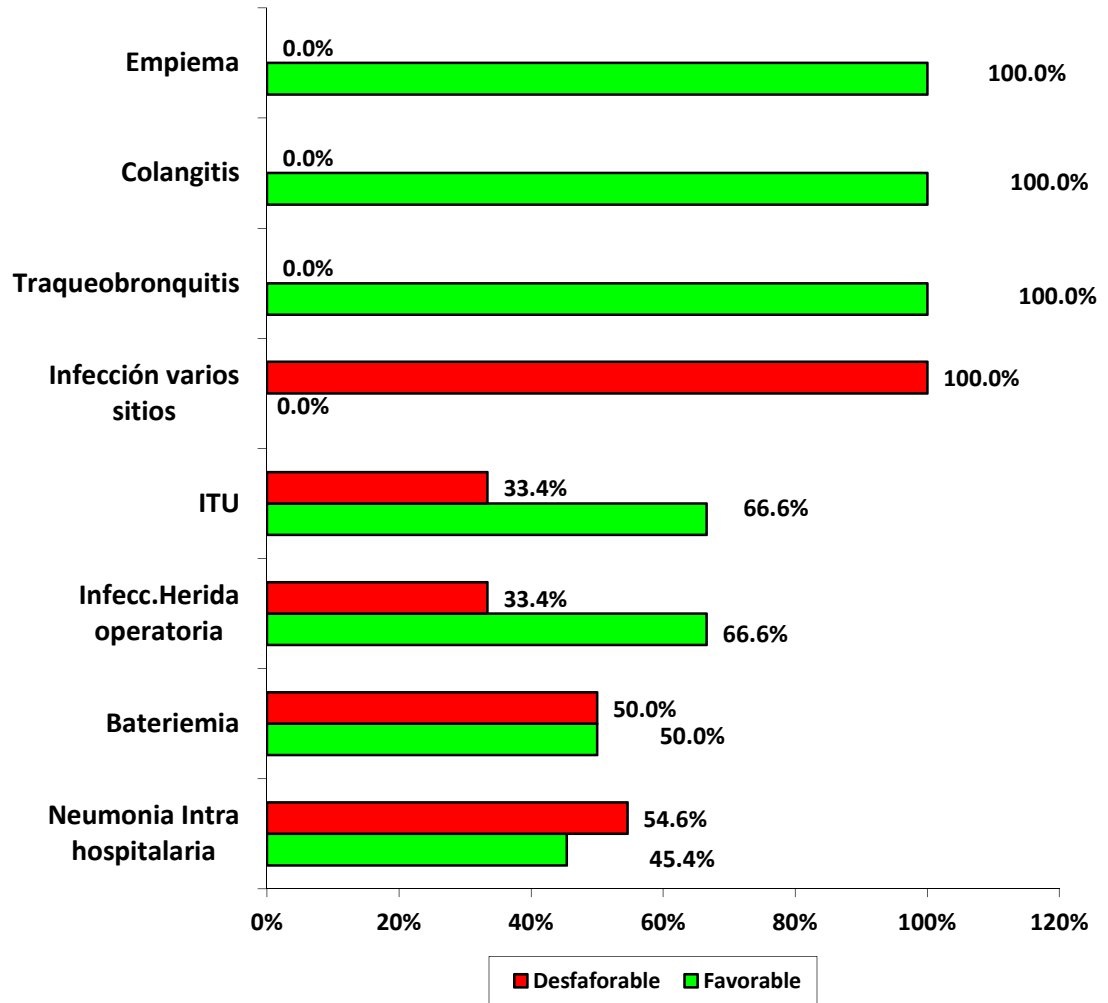


En la Gráfico N°3 se puede observar que los 02 pacientes con Traqueobronquitis, el paciente con Empiema y el paciente con Colangitis incluidos en este estudio evolucionaron favorablemente (100%). De los 3 pacientes incluidos con Infección de Herida Operatoria-Ulcera de Presión e Infección del Tracto Urinario 2 evolucionaron favorablemente (66,6%). De los 04 pacientes con Bacteriemia incluidos, 02 evolucionaron favorablemente (50%). De los 11 pacientes con Neumonía Intrahospitalaria sólo 05 evolucionaron favorablemente (45,4%). Los 03 pacientes incluidos que presentaron Infección de Múltiples Sitios evolucionaron de manera desfavorable.

#### **EVOLUCION GLOBAL**

Como se puede observar en la Tabla N°4 de los 28 pacientes incluidos en el presente trabajo sólo 10 pacientes (35,7%) sobrevivieron a la hospitalización. Once de los 18 pacientes que fallecieron (61,1%), tuvieron su desenlace durante el tratamiento con colistina.

**GRAFICO N°3: RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN DIAGNOSTICO EN PACIENTES TRATADOS CON COLISTINA  
HNERM ENE-2002-JUL-2004**



**TABLA No 4: EVOLUCION GLOBAL DE PACIENTES TRATADOS  
CON COLISTINA – HNERM. ENE-2002-JUL-2004**

<b>MORTALIDAD</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>%</b>
FALLECIERON	18	64,3
NO FALLECIERON	10	35,7
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

De los 18 pacientes que fallecieron 9 pacientes (50%) tuvieron un valor de APACHE II al momento del diagnóstico mayor o igual a 20 puntos. Así mismo, de los pacientes que fallecieron 4 pacientes (22,2%) tenían un score de SOFA mayor de 10 puntos.

Es de destacar que de los 18 pacientes que fallecieron 14 pacientes (77,7%) tenían una edad mayor de 65 años al momento del diagnóstico. Destaca también, que 6 pacientes (33,3%) del total de pacientes que fallecieron tuvieron un



retraso mayor o igual a 5 días desde la toma de muestra microbiológica hasta el diagnóstico e inicio de tratamiento con colistina endovenosa.

Así mismo, de los 11 pacientes incluidos con Neumonía Inthahospitalaria, 9 pacientes tenían Neumonía Intrahospitalaria Asociada a Ventilador Mecánico. De estos últimos pacientes, 4 pacientes (44,4%) fallecieron. Además, de los 6 pacientes con Neumonía Intrahospitalaria que evolucionaron desfavorablemente, 5 pacientes tenían Neumonía Intrahospitalaria Asociada a Ventilador Mecánico.

### **NEFROTOXICIDAD**

El valor promedio (DS) de la creatininemia, al inicio del tratamiento con colistina en pacientes con función renal normal fue de 0,77 +- 0,18 mg/dl y de 1,20 +- 0,45 mg/dl al finalizar el tratamiento.

Como se evidencia en la Tabla N°6 de los 22 pacientes que iniciaron el tratamiento con colistina con una creatinina normal sólo 01 (4,5%) desarrolló nefrotoxicidad de acuerdo a los criterios considerados en el presente trabajo. El

día que aumento la creatinina fue el segundo luego del inicio del tratamiento con colistina endovenosa. Además, es de destacar que el paciente paralelamente se encontraba recibiendo Vancomicina.

El valor promedio (DS) de la creatininemia, al inicio del tratamiento con colistina en pacientes con función renal alterada fue de  $1,69 \pm 0,52$  mg/dl y de  $2,45 \pm 0,92$  mg/dl al final del tratamiento.

Además, como se puede evidenciar también en la Tabla N°6 de los 06 pacientes que iniciaron el tratamiento con colistina con una creatinina anormal sólo 01 (16,7%) desarrolló nefrotoxicidad de acuerdo a los criterios considerados en el presente trabajo. Siendo el octavo día de tratamiento el día en que comenzó a elevar la creatinina inicial. No se catalogó en la Ficha de Evaluación respectiva si al paciente se le estaba administrando otro medicamento nefrotóxico.

**TABLA No 6: NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES CON CREATININA INICIAL NORMAL – HNERM. ENE-2002-JUL-2004**

Nefrotoxicidad	Pacientes	%
<b>CREATININA INICIAL NORMAL</b>		
CON NEFROTOXICIDAD	1	4,5
SIN NEFROTOXICIDAD	21	95,5
TOTAL	22	100.0
<b>CREATININA INICIAL ANORMAL</b>		
CON NEFROTOXICIDAD	1	16,7
SIN NEFROTOXICIDAD	5	83,3
TOTAL	6	100

## **DISCUSION**

La emergencia de bacilos gram-negativos, multi o pan-resistentes y la casi ausencia de nuevas alternativas terapéuticas, ha obligado al creciente uso de colistina endovenosa en diferentes centros del mundo. En el Perú, hasta la fecha de inicio del tratamiento con colistina en los pacientes incluidos en el presente trabajo que fue el 01/01/2002 no existen reportes previos del uso del mismo a nivel nacional.

Colistina es un compuesto catiónico cíclico que actúa como detergente de la membrana bacteriana y que, a altas concentraciones, tiene un efecto bactericida. Existen 2 formulaciones comerciales: colistina sulfato y colistimetato sódico, correspondiendo la última presentación, a la de uso endovenoso. El colistimetato sódico es, a la vez, menos potente y menos tóxico que colistina sulfato.

La aplicación inicial del producto parenteral llevó a la descripción de importantes efectos adversos nefrotóxicos y neurotóxicos en los años 60 y por ello, su uso disminuyó. Luego de su distribución, el producto parenteral es hidrolizado en numerosos derivados incluyendo a colistina sulfato, propiamente tal. Este fenómeno ha impedido un conocimiento acabado de la farmacocinética

de este antibacteriano. Recientemente se ha publicado una interesante revisión sobre la farmacocinética y farmacodinamia de este medicamento utilizando técnicas de ensayo adecuados para el mismo (33).

Colistina posee un espectro de actividad reducido que se limita a algunos bacilos gram negativos, tales como las enterobacterias y algunos bacilos del grupo no fermentadores. Este compuesto se ha utilizado por vía endovenosa, en nebulizaciones, en forma intratecal o tópica para tratar diferentes condiciones clínicas, tales como neumonía, bacteriemias, infecciones intra-abdominales, infecciones urinarias, meningitis o ventriculitis, entre otras.

La totalidad de los tratamientos con colistina involucran aislados de *P. aeruginosa* o *A. baumannii* siendo esta práctica no discordante con la literatura científica, ya que son precisamente estas especies las que concentran un perfil de pan-resistencia (7,25).

En el presente trabajo una respuesta favorable fue observada en el 50% de los casos, cifra inferior al 74% reportado por Michalopoulos y cols, o al 73% de Markou y cols, en pacientes de UCI (23,30). De la misma manera, las cifras son

algo inferiores al 58% reportado por Levin y col, para infecciones nosocomiales (23). Las diferencias en general pueden ser explicadas por la gravedad de los pacientes incluidos, la infección respectiva bajo tratamiento, la oportunidad en el inicio del uso de colistina, la dosis utilizada, el uso de antimicrobianos concomitantes con posible efecto sinérgico u otros factores. Además, es importante resaltar como se explicó anteriormente que no se ha realizado prueba de sensibilidad a Colistina en ninguna muestra de los pacientes incluidos en el presente trabajo, por lo que se desconoce si existía resistencia a la misma en algún paciente tratado.

El bajo porcentaje de respuestas favorables observadas en el presente trabajo podría estar ligado a múltiples factores; por ejemplo, al uso de dosis relativamente bajas para poder lograr un efecto terapéutico. La fórmula farmacéutica que se utilizó en el tratamiento de los pacientes incluidos en el presente estudio fue de origen argentino ( Laboratorio Bristol-Myers-Squibb) y contiene 100 mgs de metanosulfonato de colistina sódica por vial, no informando la cantidad de colistina sulfato, el principio activo. Por lo tanto, por no contar con la cantidad de colistina sulfato administrada a los paciente incluidos es probable que podamos tener dosis sub-óptima, limitando el efecto terapéutico, no permitiendo un efecto bactericida concentración dependiente (7,34).

La dosis utilizada por lo expuesto anteriormente en los pacientes en el presente estudio puede explicar la relativa baja tasa terapéutica obtenida. Además, podría explicar la persistencia del microorganismo en ciertos casos y la aparición de resistencia en algunos aislados, aunque en el presente trabajo no se ha estudiado estas últimas. Si fuera posible obtener la presentación disponible estadounidense ( COLY-MYCIN M PARENTERAL) se podría ajustar de manera exacta la dosis de colistina base, ya que la presentación de este país indica los mgs de colistina sulfato disponibles en el frasco (independientemente al hecho de que venga como colistimetato sulfato) y, además, el envase trae 150 mg del compuesto base (35,36). Matthew Falagas, un experto en el área, propone que para evitar esta confusión es mejor utilizar una dosificación basada en unidades internacionales y recomienda la dosis de 50,000 a 75,000 UI/Kg/día en tres dosis en pacientes con función renal normal (35).. El y otros autores griegos utilizan habitualmente tres millones de UI cada 8 horas. Las tasas de respuesta en sus trabajos bordean el 70% (25,30).

Claramente, por la multiplicidad de términos utilizados para expresar el contenido de viales y la información de la dosis, existe una confusión en la mente de los clínicos que desean administrar colistina y compararlos con datos

coleccionados de estudios hechos en varias partes del mundo. Es necesario recomendar un consenso internacional para expresar el contenido de los viales parenterales y la información de la dosis de colistina base asociada.

Un factor importante respecto a la pobre respuesta reportada en el tratamiento de Neumonía Intrahospitalaria por *P. aeruginosa* puede estar ligada a las bajas concentraciones tisulares en la pleura o en el parénquima pulmonar reportadas para este compuesto (al igual que en el hueso y SNC) y ello podría explicar, a priori, una mayor tasa de fracaso terapéutico para infecciones pulmonares (34,37). La respuesta a colistina de la Neumonía Intrahospitalaria debida a *P. aeruginosa* es baja según los estudios reportados, que varían de un 25 % a 27,3% (23,38). En el presente trabajo se encontró una respuesta favorable en Neumonía Intrahospitalaria de 54,6%, la misma que es mayor que los estudios mencionados. Sin embargo, de los 6 pacientes con Neumonía Intrahospitalaria que evolucionaron desfavorablemente, 5 pacientes tenían Neumonía Intrahospitalaria Asociada a Ventilador Mecánico.

El uso de una terapia dirigida por los resultados de los cultivos y no sobre bases terapéuticas, puede haber limitado el éxito terapéutico. Esta estrategia crea, necesariamente, una demora que perjudica al paciente, ya que la acción del antibiótico no se realiza en los momentos iniciales del daño provocado por los



microorganismos involucrados. En el presente trabajo la demora entre la toma de muestra respectiva para cultivo, el aislamiento del germen y el inicio de tratamiento es en promedio de 4,8 días. No obstante, por el momento el uso empírico de colistina en todos los casos de infecciones nosocomiales en pacientes de unidad de cuidados intensivos no es adecuada, debido al limitado éxito terapéutico observado y a las grandes dificultades logísticas que implica importar un medicamento no disponible comercialmente en el Perú. En la época comprendida en la realización del presente estudio, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martín tenía en stock en el Servicio de Farmacia viales de Colistina parenteral por una compra especial que había realizado dicho nosocomio, la misma que alcanzó para el tratamiento de los pacientes incluidos en el presente estudio.

Estudios in vitro han demostrado que las combinaciones de compuestos carbapenémicos con aminoglucósidos, polimixinas y/o rifampicina permiten, en ocasiones, una acción sinérgica en curvas de cinética de muerte bacteriana sobre aislados de *A. baumannii*. Ello ocurre a pesar de que las cepas sean resistentes a los carbapenémicos o rifampicina (39,40). Las implicancias de esta estrategia han sido exploradas en un modelo animal de neumonía, demostrando una mayor reducción en la carga microbiana en el tejido pulmonar en ciertas combinaciones de antimicrobianos (40). Por ejemplo, las combinaciones de imipenem con tobramicina fueron las más eficaces en casos de cepas con resistencia de baja magnitud a imipenem pero con susceptibilidad intermedia a

tobramicina. En caso de cepas con alto nivel de resistencia a imipenem, la combinación de este compuesto con rifampicina, resultó más ventajosa (40). Sin embargo, la combinación de rifampicina con colistina también permitió una reducción del recuento bacteriano pulmonar en estas cepas altamente resistentes, aunque de menor magnitud a lo logrado por las combinaciones de carbapenémicos con tobramicina o rifampicina. Debido a los antecedentes mencionados Fica y col. pensaron obtener en su trabajo una respuesta adecuada al uso asociado de colistina con Amikacina, imipenem o rifampicina, aunque los datos obtenidos refutaron dicha expectativa (38). El uso de terapias combinadas junto con colistina u otras polimixinas, ha sido una constante en la literatura científica reciente, pero aun no ha sido testeada en estudios de tipo caso-control.

Los criterios utilizados para hablar de nefrotoxicidad debido a colistina fueron los mismos que emplearon otros autores (30). Por lo tanto, de acuerdo a los criterios mencionados previamente los pacientes que iniciaron el tratamiento con colistina con una creatinina normal (22 pacientes) sólo 01 paciente (4,5%) desarrolló nefrotoxicidad, la misma que se evidenció desde el segundo día de tratamiento. Además, de los pacientes que iniciaron el tratamiento con colistina con una creatinina inicial alterada (08 pacientes) 01 paciente (16,7%) desarrolló nefrotoxicidad, la misma que se evidenció desde el octavo día de tratamiento. En el presente trabajo no se indagó si los pacientes que no desarrollaron nefrotoxicidad estaban recibiendo otros nefrotóxicos. Sólo cabe resaltar que el

paciente que desarrolló nefrotoxicidad con creatinina inicial normal estaba recibiendo otro nefrotóxico (Vancomicina). No se identificó si el paciente que desarrolló nefrotoxicidad con creatinina inicial anormal recibía otro nefrotóxico.

La baja incidencia de nefrotoxicidad es concordante con las publicaciones más recientes que señalan bajas o nulas frecuencias de toxicidad (41). En las primeras décadas de uso de colistina (1,960-1,970) las frecuencias de nefrotoxicidad que se reportaban eran superiores al 20%. Luego de la reintroducción de colistina endovenoso, hacia 1,995, las cifras de esta complicación han oscilado entre 0 y 10%, en general, con numerosas experiencias sin esta adversidad (41).

Las razones para que en la actualidad exista menores reportes de nefrotoxicidad son multifactoriales y parecen estar ligadas a un mejor manejo de los balances hidroelectrolíticos en unidades de cuidados intensivos, a las precauciones en el uso de otros fármacos nefrotóxicos y posiblemente, a una mejor purificación del compuesto. En caso de ocurrencia, la nefrotoxicidad por colistina es, en la

mayor parte de los casos, reversible en un plazo de varias semanas (3 a 9 semanas). Se manifiesta, principalmente, como insuficiencia renal, es de baja magnitud, dosis dependiente y rara vez requiere apoyo dialítico. El mecanismo de daño está asociado a un cambio en la permeabilidad de la membrana (41).

La neurotoxicidad, expresada en forma de parestesias, bloqueo neuromuscular o apneas, fue considerada como la segunda reacción adversa en orden de importancia. Existe muy limitada información sobre la potencial neurotoxicidad de colistina, incluso no se han reportado casos con este tipo de problemas desde la reintroducción de colistina, incluso a pesar de una búsqueda activa (41,42). Incluso algunos autores concluyen que el uso de colistina parece ser una alternativa segura y efectiva a imipenem para el manejo de Neumonía Asociada a Ventilador debido a cepas de *A. baumannii* carbapenem resistentes (42).

Este trabajo tiene varias limitaciones entre las que destaca su diseño metodológico de tipo descriptivo, retrospectivo. En la actualidad todas las experiencias de casos publicados tienen un diseño metodológico de tipo de serie

de casos clínicos. La realización de un estudio aleatorio comparativo es de difícil ejecución, debido a que no cuenta con muchas alternativas activas contra estos bacilos pan-resistentes.

## **CONCLUSIONES**

-Colistina endovenosa tiene una eficacia terapéutica limitada en el tratamiento de pacientes con infección por *P. aeruginosa* multiresistente.

-La mortalidad en pacientes con infección por *P. aeruginosa* multiresistente es elevada a pesar del tratamiento con colistina endovenosa.

-Colistina endovenosa es un compuesto seguro respecto a nefrotoxicidad en el tratamiento de *P. aeruginosa* multiresistente, especialmente en pacientes que inician el tratamiento con función renal normal.

-Es necesario un consenso internacional para expresar en el inserto de los viales parenterales la cantidad de colistimetato sódico y colistina base para un cálculo adecuado de la dosis antibiótica respectiva.

-El Servicio que reporta mayor número de casos de infección por *P. aeruginosa* Multiresistente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins es el Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.

-La Neumonía Intrahospitalaria es el diagnóstico más frecuente con infección por *P. aeruginosa* Multiresistente en la cual se administró colistina endovenosa como tratamiento.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM; Samore MH. Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of Risks associated with Different Antipseudomonal Agents. Antim Ag Chemoth 1999 Jun; 43 (6): 1379-82.
  
2. Vincent JL, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006; 34: 344-53.
  
3. Marra AR, Bar K, Bearman GM, et al. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *P. aeruginosa*. J Infect 2006 (en espera de publicación).
  
4. Guidet B, Aegerler P, Gauzit R, et al. Incidence an impact of organ dysfunctions associated with sepsis. Chest 2005; 127: 942-51.
  
5. Ferrer M, Icanas M, Arancibia F et al. Microbial airway colonization associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of cronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med 2005; 33: 2003-9



6. Infectious Diseases Society of America. Bad bugs, no drugs. [http://www.idsociety.org/pa/IDSA\\_Paper4\\_.nal\\_web.pdf](http://www.idsociety.org/pa/IDSA_Paper4_.nal_web.pdf). (Accessed July 23, 2006).
7. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthartd K. Evaluation of colistina as an agent multi-resistant Gram negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 11-25.
8. Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (suppl 4): 1-9.
9. Livermore DM. The threat from the pink corner. *Ann Med* 2003; 35: 226-34.
10. Ainsworth GC, Brown AM, Brownlee G. "Aerospin" an antibiotic produced by *Bacillus aerosporus* Greer. *Nature* 1947; 160: 263.
11. Koyama Y, Kurosaca A, Tsuchiya A, et al. A new antibiotic "colistina" produced by spore-forming soil bacteria. *J Antibiot* 1950; 3: 457-8.
12. Suzuki T, Hayashi K, Fujikawa K, et al. The chemical structure of polimixna E: the identities of Polimixina E with colistina A and polimixinas E2 with colistina B. *J Biochem (Tokyo)* 1965; 57: 226-7.

13. Reed MD, Stern RC, O’Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistina in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 645-54.
  
14. Brown JM, Dorman DC, Roy LP. Acute renal failure due to overdosage of colistina. *Med J Aust* 1970; 2; 923-4.
  
15. Ryan KJ, Schainuck LI, Hickman RO, Striker GE. Colistimethate toxicity: report of a fatal case in a previously healthy child. *JAMA* 1969; 207: 2099-101.
  
16. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Godman NH. Intravenous colistina sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 987-93.
  
17. Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ. Four years’ experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J* 1998; 12: 592-4.
  
18. Beringer P. The clinical use of colistina in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 434-40.

19. Wolinsky E, Hines JD. Neurotoxic and nephrotoxic effects of colistina in patients with renal disease. *N Engl J Med* 1962; 266: 759-68.
  
20. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma studied by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1364–70.
  
21. Barnett M, Bushby SR, Wilkinson S. Sodium sulphomethyl derivatives of polymyxins. *Br J Pharmacol* 1964; 23: 552–74.
  
22. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive pro-drug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1953–58.
  
23. Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistina as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1008-11.

24. Lindel P, Kusne S, Coley K, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *P. aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37: E154-60.

25. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multidrug-resistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. Crit Care 2003; 7: R78-83.

26. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. Ann Intern Med 1970; 72: 857-68.

27. Price DJ, Graham DI. Effects of large doses of colistin sulphomethate sodium on renal function. Br Med J 1970; 4: 525-7.

28. Randall RE, Bridi GS, Setter JG, Brackett NC. Recovery from colistimethate nephrotoxicity. Ann Intern Med 1970; 73: 491-2.

29. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 1.

30. Michalopoulos A, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 115-21.

31. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades E, Samonis G, Sermaidis G, Falagas ME. Intravenous colistin for treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis (P 1074). In: *Proceedings of the 15<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Copenhagen)*. 2005.

32. Al Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 15-20.

33. Li J, Nation R, Turnidge J, Milne R, Coulthard K, Rayner C, Paterson D. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infection* 2006; 6: 589-601.
34. Falagas M E, Kasiakou S K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333-41.
35. Falagas M E, Kasiakou S K, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* 2,006; 4: 138-46.
36. Falagas M E, Kasiakou S K. Use of international units when dosing colistina Hill help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2274-5.
37. Evans M E, Feola D J, Rapp R R. Polimixin B sulfate and colistin: Old antibiotics for emerging multiresistant Gram negative bacteria. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 960-7.

38. Fica A, Céspedes I, Gompertz M, Jalón M, Sakurada A. Colistin en infecciones nosocomiales por bacilos gram-negativos pan-resistentes. Rev Chil Infect 2007; 24 (5): 360-7
39. Yoon J, Urban C, Tercian C, Mariano N, Rahal J J. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, Imipenem and rifampin against multidrug-resistant *A. baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 753-7.
40. Montero A, Aritza J, Corbella X, Domenech A, Cabellos C, Ayats J, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* in a mouse pneumonia model. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 1085-91.
41. Falagas M E, Kasiakou S K. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006; 10: R27 (doi:10.1186/cc3995).

42. Gamacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodóvar A E, García-Garmendia J I et al. Treatment of multidrug-resistant *A. baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistina: A comparison with Imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003; 36:111-8.