

Colistin en el tratamiento de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente

Carmina Salinas Martínez,* Ariadna Hernández Luna,* Ricardo Oropeza,**
 Claudia Olvera Guzmán,* Manuel Poblano Morales,* Juvenal Franco Granillo*

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente (PMDR) triplica mortalidad en pacientes críticos, de ahí el resurgimiento de antimicrobianos antipseudomónicos como el colistin.

Objetivo: Valorar la eficacia de colistin en el tratamiento de infecciones por PMDR. Estudio retrospectivo observacional.

Resultados: Se estudiaron 15 pacientes con PMDR: 54% mujeres, con edad promedio de 57 años, APACHE 18, SOFA 10. Sitio de infección inicial a nivel pulmonar en un 53%. Hubo mejoría clínica en 80% de los pacientes y cultivos negativos en el 53% a las 48 h. El número de días-tratamiento fue 16.6. Hubo deterioro renal en 12%. La mortalidad fue del 27%. El promedio de días de estancia hospitalaria pretratamiento fue de 45 y postratamiento 16. **Conclusiones:** El colistin es eficaz en infecciones por PMDR demostrado por mejoría clínica y bacteriológica.

Palabras clave: Colistin (polimixina E), *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente.

SUMMARY

Introduction: The prevalence of infection by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) increases mortality in critically ill patients. This is why antibiotics as colistin have been developed.

Objective: To evaluate the efficacy of colistin in the treatment of MDRP. Observational retrospective study.

Results: We included 15 patients with MDRP: 54% female with mean age of 57 years, APACHE II score 18, and SOFA 11. Site of infection was the lung in first place (53%). There was clinical improvement in 80% of the patients with 53% of negative cultures (previously positive) 48 hours later. The number of days of treatment was 16.6, with renal detriment in 12% and mortality in 27%. Mean length of stay before treatment was 45 and after treatment 16.

Conclusions: Colistin was efficient as treatment for MDRP as demonstrated by clinical and bacteriologic improvement.

Key words: Colistin (polimixin E), multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales son un problema frecuente en Unidades de Cuidados Intensivos y se asocian a un incremento de la mortalidad, elevan los costos de atención y afectan la calidad de vida del individuo durante su recuperación.¹

Uno de los grandes retos que se enfrentan en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) es realizar un diagnóstico temprano y como consecuencia,

tratamiento oportuno específico de enfermedades infecciosas y así evitar aparición de bacterias resistentes al efecto de antibióticos a los cuales eran previamente susceptibles, causando así un gran impacto en morbi-mortalidad.

La etiología de las infecciones nosocomiales ha presentado variaciones a través del tiempo, siendo en un inicio predominantemente por gérmenes Gram positivos como *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. Con la introducción de nuevos antimicrobianos disminuyeron las infecciones por estos organismos y fueron los bacilos Gram negativos los que ocuparon el sitio de las infecciones nosocomiales más frecuentes.^{1,2}

Las infecciones por bacilos Gram negativos del tipo de las enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*

* Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro» Centro Médico ABC.

** Jefe de Farmacia, Centro Médico ABC.

y *Acinetobacter baumannii* ocupan un lugar crucial en pacientes críticamente enfermos. La *P. aeruginosa* es un microorganismo altamente virulento, reconocido como el principal causante de bacteremia nosocomial e infecciones asociadas a los dispositivos invasivos como la ventilación mecánica, y se asocia a una alta mortalidad.¹⁻³

Los factores de riesgo para la adquisición de *P. aeruginosa* han sido estudiados ampliamente y entre ellos se encuentran: edad (ancianos), enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión, cirugía, reciente uso de agentes antimicrobianos, procedimientos invasivos (intubación endotraqueal y colocación de sondas endogástricas, etc.), ventilación mecánica, tamaño y tipo de hospital, el ingreso o no a la UTI (sala de quemados y/o trauma) y estancia prolongada. Sin embargo, el factor más importante para la resistencia es el uso de antibióticos 15 días previos.^{4,5}

La *P. aeruginosa* es un microorganismo aerobio Gram negativo, patógeno, oportunista y cuenta con múltiples mecanismos de resistencia intrínsecos y fácilmente adquiere mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, secundario a una combinación de factores; esto se debe a las características de su membrana celular que tiene propiedades excepcionales de impermeabilidad. La aparición de *P. aeruginosa* multirresistente (MDR) reduce el número de opciones terapéuticas, por lo que triplica la mortalidad en pacientes de terapia intensiva y duplica los días de estancia hospitalaria.⁴⁻⁶

Los mecanismos de resistencia dominantes incluyen la hiperproducción de betalactamasas, pérdida de una porina específica OprD, mutación de la girasa del DNA y enzimas modificadoras de aminoglucósidos mediadas por plásmidos, los cuales confieren resistencia a betalactamasas antipseudomonass, carbapenémicos, ciprofloxacino y aminoglucósidos respectivamente. La resistencia a los antimicrobianos sucede en el medio hospitalario. Las cepas pueden transmitirse entre ellas el material genético que media la resistencia, incluso a partir de otras bacterias Gram negativas como las enterobacterias. Otro factor preocupante es la capacidad de *P. aeruginosa* de tornarse resistente en el curso del tratamiento antibiótico. Los mismos antimicrobianos son capaces de inducir los mecanismos de resistencia. Otras sustancias como el zinc, componente de una clase de catéteres urinarios, también inducen cambios moleculares que activan la resistencia a imipenem. Se ha evidenciado que en 10.2% de los tratamientos para *P. aeruginosa*

emerge una cepa resistente que previamente era sensible al tratamiento. Esta inducción de resistencia varía dependiendo de cada antibiótico. Por ejemplo, ceftazidima, una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomonas; tiene el más bajo riesgo de inducir resistencia en bacterias previamente sensibles a ceftazidima; en contraste, imipenem presenta la más alta tasa de emergencia de resistencia después del tratamiento.^{1-3,7}

Algunos autores definen las cepas de *P. aeruginosa* multirresistente cuando son resistentes a 2 clases de antibióticos antipseudomonass, para otros se requiere resistencia a 4 principales antipseudomónicos incluyendo penicilinas antipseudomonass. Cepas multirresistentes son encontradas en todas partes alrededor del mundo. La resistencia de cepas de *P. aeruginosa* a varios antibióticos se ha incrementado. En los Estados Unidos de Norteamérica, de acuerdo al sistema Nacional de Infecciones Nosocomiales el 33% de las cepas de *P. aeruginosa* fue resistente a ciprofloxacino, 22% a imipenem y 30% a ceftazidima. La prevalencia permanece constante, contribuyendo al 17% de las infecciones intrahospitalarias. En terapias europeas, la prevalencia de *P. aeruginosa* tiene baja susceptibilidad a imipenem, ceftazidima, piperacilina y ciprofloxacino en un rango de 16 a 24%, 2 a 16%, 5 a 26% y 8 a 37% respectivamente.^{1,3}

El tiempo de adquisición de *P. aeruginosa* MDR es prolongado. En todos los estudios la adquisición excede de 20 días, con un rango entre 23 y 29 días después de la admisión. La mortalidad de infecciones intrahospitalarias por PMDR es de 30-75% con un alto porcentaje de pacientes con apoyo ventilatorio.²

Basados en la prevalencia alrededor del mundo de cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* y el hecho de no tener nuevos agentes disponibles y a las pobres opciones terapéuticas se han realizado estudios enfocados a la reemergencia de viejos antibióticos que poseen actividad antipseudomonas que se consideraban fuera de uso por su alta toxicidad, como lo son las polimixinas.

El colistin (polimixina E) es un péptido catiónico con actividad bactericida contra *P. aeruginosa* y muchas otras especies de Gram negativos, ha mostrado alta eficacia contra PMDR y *Acinetobacter* sp. Tiene una excelente actividad *in vitro* en contra de aerobios Gram negativos y puede ser sensible contra PMDR. La polimixina es un agente catiónico que interactúa con los fosfolípidos en las membranas celulares bacterianas, llevando a

incremento de la permeabilidad celular y muerte. La dosis recomendada de polimixina B y colistin para adultos con función renal normal es de 1.5 a 2.5 mg/kg/d y 5 mg/kg/d respectivamente, dividida dos veces por día. Sin embargo efectos adversos son comunes, específicamente nefrotoxicidad (14-25%). El uso de polimixina intravenosa fue abandonado en 1980 debido a su nefrotoxicidad.^{6,8,9}

A pesar del amplio uso en la literatura, los términos colistin y colestimato no son intercambiables. Colistin (usualmente usada como sulfato de sodio) es un polication con un pH fisiológico. Colestima-to es un preparado de colistin por reacción de los grupos libres γ -amino. El colestimato no es estable *in vitro* o *in vivo*. El colistin es más estable en plasma.^{7,10,11}

Pintado *et al*, en su estudio retrospectivo de 60 pacientes con infecciones nosocomiales durante 12 años, observaron que las infecciones más frecuentes fueron de origen respiratorio (neumonía) seguidas de las infecciones abdominales e infecciones de tracto urinario. El germen más frecuente fue *Acinetobacter* sp., aislado en más de 50% de la población estudiada, seguida de *P. aeruginosa* en un 23%. En pacientes que recibieron tratamiento de colistin en monoterapia, los días de administración fueron de 20 ± 9 días comparados con los pacientes que recibieron tratamiento con colistin combinado con aminoglucósidos con una duración media de tratamiento de 14 ± 8.6 días. En este estudio se encontró una respuesta al tratamiento con colistin de 71.1% en infecciones por Gram negativos multirresistentes tales como *Acinetobacter* sp. y *Pseudomonas aeruginosa*. La efectividad del colistin como terapia para neumonía ha sido cuestionada por tener inadecuada penetración en el parénquima pulmonar, sin embargo en este estudio se encontró una respuesta mayor a 69% en las neumonías por *A. Baumannii* y *P. aeruginosa*. Una alta proporción de pacientes recibieron tratamiento combinado con colistin más aminoglucósidos o carbapenémicos y se observó que la respuesta al tratamiento es la misma si el colistin se administra en monoterapia o en terapia combinada. La toxicidad renal fue la complicación más frecuente.^{2,3,12}

Linden *et al*, realizaron un estudio retrospectivo de 23 pacientes con infección por PMDR, encontrando 14 pacientes con respuesta favorable al tratamiento con colistin y 9 pacientes sin ella. Consideraron un moderado grado de eficacia el tratamiento con colistin para infecciones con PMDR y esto lo atribuyeron a que la mayoría de las infeccio-

nes que encontraron fueron de origen respiratorio: 7 de 10 pacientes tenían neumonía nosocomial. El mecanismo de resistencia de colistin parece ser por alteración en la membrana lipídica y la estructura catiónica. La resistencia del colistin se observó cuando se usaba como monoterapia para el tratamiento para infecciones por *P. aeruginosa* y este ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de resistencias. Garnacho-Montero *et al* realizaron un estudio prospectivo comparando la eficacia de colistin con imipenem y cilastatina en pacientes con neumonía asociada a ventilador causada por *Acinetobacter baumannii* sensible a colistin y *A. baumannii* sensible a imipenem sin diferencia estadística.^{13,14}

OBJETIVO

Evaluar la eficacia de colistin en el tratamiento por infección por PMDR, en pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva «Dr. Mario Shapiro» del Centro Médico ABC.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal. Se incluyeron 15 pacientes. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes internados en la UTI que tuvieran infección por PMDR y que recibieran tratamiento con colistin, de enero del 2008 a julio 2008.

Se obtuvieron datos demográficos (edad y sexo), sitio de infección, sitio de cultivos positivos, tiempo de negatividad de cultivos, APACHE II, SOFA, datos de síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) y de laboratorio: leucocitos, bandas y procalcitonina (PCT), así como antibióticos utilizados previos al colistin.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes ingresados en la UTI del Centro Médico ABC, que hayan tenido cultivos positivos para PMDR con tratamiento mediante colistin.

RESULTADOS

Se presentan los datos demográficos, comorbilidades, hospitalizaciones previas y número de AB previo al diagnóstico de PMDR (*Cuadro I*). En 87% había hospitalizaciones previas y en el 100% se practicaron procedimientos invasivos, siendo los

más frecuentes el catéter central y la sonda Foley. Los sitios de infección y la obtención de cultivos se muestran en el *Cuadro II*. Los antibióticos más utilizados habían sido: meropenem (73%), vancomicina (73%), aminoglucósidos (67%), linezolid (60%), cefalosporinas (40%), quinolonas (33%) y antifúngicos en un 67%, antes del diagnóstico. El promedio de días desde su ingreso hasta que se diagnosticó PMDR fue 13 días. Los antibióticos más utilizados a partir del diagnóstico e inicio con colistin fueron: meropenem 67%, vancomicina 60% y tazobactam 67%. El día de inicio del colistin en relación al diag-

Cuadro I. Datos demográficos.

Sexo femenino	54%
Edad	57 ± 20
APACHE II	17.7 ± 7.6
SOFA	9.7 ± 3.2
Comorbilidades	
Diabéticos	33%
Esteroides	27%
Hematooncológicos	13%
EPOC	13%
Hospitalizaciones previas	87%
No. antibióticos previos al inicio de colistin	3.8

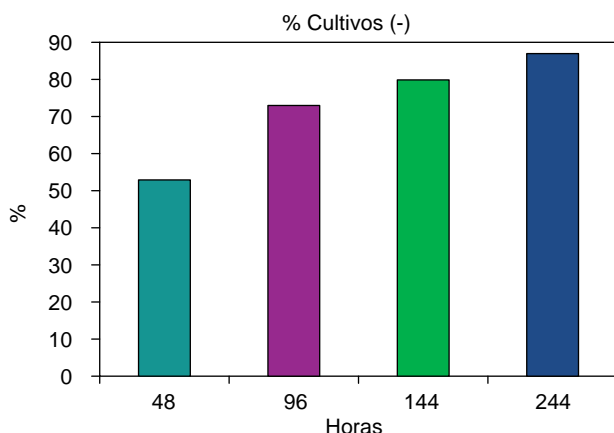


Figura 1.

Cuadro II. Sitio de infección.

Pulmonar	53%
Abdominal	40%
Urinario	30%
Cultivos	
Catéter central	53%
Secreciones	60%

nóstico fue de 5.5 días y el número de días de tratamiento fue de 16.6 en promedio.

Posterior al inicio del colistin hubo mejoría en un 80% de los pacientes (*figura 1*). La fiebre se presentaba en 60% de los pacientes al inicio del tratamiento y se persistió en 10% de los pacientes el día 7. Los leucocitos iniciales se encontraban en $17,830 \pm 7,084$, disminuyendo el día 7 a $11,946 \pm 4,533$. Al inicio del tratamiento con colistin el 100% de los pacientes tenían datos de SIRS y al día 7 sólo 20% lo presentaba. La PCT al inicio fue de 4.7 y posterior al tratamiento disminuyó a 2.1.

Las complicaciones asociadas a PMDR fueron: necesidad de asistencia mecánica ventilatoria en 73%, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en 53%, requerimientos de aminas en un 80%. La depuración de creatinina al ingreso fue en promedio 76.5 ± 15.7 mL/min y al final del tratamiento 63.4 ± 23.1 mL/min.

La mortalidad de los pacientes con PM fue de 27%.

DISCUSIÓN

La emergencia de bacilos Gram negativos multirresistentes y la casi ausencia de nuevas alternativas terapéuticas, ha obligado al creciente uso de colistin endovenoso. En este estudio se observó una respuesta favorable en un 80% de los pacientes, similar a lo reportado por Michalopoulos en pacientes de la UTI.¹⁵

Aunque la efectividad del colistin como terapia para neumonía ha sido cuestionada por la inadecuada penetración al parénquima, estudios previos reportan una respuesta mayor al 69% en neumonías. En nuestro estudio se alcanzó una respuesta del 60% probablemente por haber mayor comorbilidad (diabetes mellitus), así como mayor uso de esteroides, hospitalizaciones previas y 100% de uso de procedimientos invasivos.

Algunos autores¹ definen las cepas de PMDR cuando son resistentes a 2 clases de antibióticos antipseudomonass y para otros autores⁴ se requiere resistencia a 4 principales antipseudomónicos, incluyendo penicilinas antipseudomonass. Nuestros pacientes habían recibido en promedio 4 antibióticos. El tiempo de adquisición de PMDR es normalmente prolongado, excediendo los 20 (rango 23-29) días después de la admisión (8). En nuestros pacientes la PMDR se presentó desde el día 13 (probablemente asociado a los mismos factores de comorbilidad antes mencionados). Linden P, realizó

un estudio retrospectivo de 23 pacientes con PMDR tratados con colistin, encontrando una respuesta favorable en el 60%;¹⁶ en otro estudio se encontró una respuesta del 71.1% y nosotros encontramos mejoría clínica en un 80% y bacteriológica en el 87%, aun a pesar de la comorbilidad. La mortalidad intrahospitalaria por PMDR es del 30-75%¹⁷ con un alto porcentaje de pacientes en ventilación mecánica, mientras que la mortalidad en nuestro estudio fue del 27%.

Como ya se mencionó, existe asociación entre colistin y neurotoxicidad; sin embargo, en nuestro estudio hubo una disminución no estadísticamente significativa de la depuración de Cr del ingreso al término del tratamiento (de 76.5 ± 15.7 a 63.4 ± 23.1), evidenciando la seguridad del antibiótico.

CONCLUSIONES

El colistin es un compuesto que ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de PMDR, demostrando una mejoría clínica y bacteriológica, con pocas complicaciones. Aunque el colistin es un antibiótico costoso, el uso de éste puede reducir los costos al disminuir los días de estancia y el uso combinado de otros antipseudomónicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest* 2001;119:397S-404S.
2. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
3. Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of gram-negative bacteria. *Crit Care Med* 2001;29(4 Suppl):N75-83.
4. Jean Loui Trouille, MD. Multiresistant *Pseudomonas* respiratory infection in Intensive Care Unit Patients. *Clin Pulm Med*. 2005;12 (1).
5. Helen Giamarellou, MD. Current Therapies for *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Clin*. 2008;24:261- 78.
6. Jian Li, Roger Nation. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram Negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589- 601.
7. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect* 2001;48:161-76.
8. Dimitrios K. Matthaiou. Risk Factors associated with the isolation of colistin-resistant Gram Negative bacteria: A matched case control study. *Crit Care Med* 2008;36(3).
9. Hatem Kallel, Mabrouk Bauloul. Colistin as salvage for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:366- 9.
10. Falagas M, Kasiakou S, Tsiodras S, et al. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* 2006;4:138-46.
11. Falagas M, Michalopoulos A. Polymyxins: old antibiotics come back. *Lancet* 2006; 367:633-4.
12. Li J, Nation RL, Milne RW, et al. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:11-25.
13. Pintado V, Garcia L, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infection* 2008;56: 185-90.
14. Linden Peter. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e154- 60.
15. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin* 2008; 24:377-91.
16. Linden Peter. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;37:e154- 60.
17. Mentzelopoulos S, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2007; 33:1524-32.

Correspondencia:

Dra. Carmina Salinas Martínez.
Departamento de Medicina Crítica
Dr. Mario Shapiro, Centro Médico ABC.
Sur 136 # 116, Col. Las Américas,
CP 01120, México, D.F.
Tel. 52308000 Ext 8594.
e-mail: cameliatex@hotmail.com