

Polimixinas en la era de la multidrogorresistencia

José de Jesús Coria Lorenzo*
Alfredo Morayta Ramírez**
Yetzamin Gutiérrez Muñoz***

* Pediatra Infectólogo adscrito al Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

** Pediatra Infectólogo, Presidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, Jefe de Infectología del Centro Médico 20 de Noviembre.

*** Pediatra Infectóloga, Jefe del departamento de Calidad y proyectos especiales del Instituto Nacional de Perinatología.

www.nietoeditores.com.mx

RESUMEN

Antecedentes: en los últimos años, la eficacia de los diversos tratamientos médicos y de los procedimientos no médicos que recibe un paciente crítico que ingresa a una unidad de terapia intensiva, se opaca por la emergencia de patógenos multidrogorresistentes, principalmente cuando están asociados con infecciones relacionadas con la atención a la salud (también conocidas como nosocomiales). Su existencia limita las expectativas de las opciones terapéuticas con que cuentan los hospitales que atienden a este tipo de pacientes y genera combinaciones de tratamientos denominados "terapia de salvamento o de rescate".

Objetivo: realizar una revisión de los efectos y beneficios de la colistín (polimixina E).

Material y método: se hizo una revisión de los artículos publicados más recientes que evalúan la administración de colistín (polimixina E) en pacientes con infecciones graves asociadas con organismos multidrogorresistentes.

Conclusiones: existe una gran cantidad de bibliografía que considera el regreso de la colistín (polimixina-E) a las opciones terapéuticas no como una opción inicial, sino como un recurso racional para casos especiales causados por microorganismos Gram negativos.

Palabras clave: paciente crítico, unidad de terapia intensiva, colistín, polimixina E, multidrogorresistencia

ABSTRACT

Background: In recent years, the effectiveness of various medical and non-medical procedures a patient receives in a critical intensive care unit, is overshadowed by the emergence of multidrug-resistant pathogens, especially when associated with infections related with health care (also known as nosocomial). Their existence, limits the expectations of the therapeutic options available to hospitals that serve these patients and generates combinations of treatments called «salvage therapy or rescue »

Objective: To review the effects and benefits of colistin (polymyxin E).

Material and methods: A review of recent published articles that evaluate the administration of colistin (polymyxin E) in patients with serious infections associated with multidrug agents.

Conclusions: There is a large amount of literature that considers the return of colistin (polymyxin-E) treatment options not as an initial choice, but as a rational appeal for special cases caused by Gram negative.

Key words: critically ill, intensive care unit, colistin, polymyxin E, multidrug-resistant

La emergencia de bacterias Gram negativas multidrogorresistentes, en particular *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter Baumanni* y *Klebsiella pneumoniae*, y la falta de nuevos antibióticos para combatir a estos patógenos llevan a recurrir a un antibiótico polipeptídico cíclico catiónico del grupo de las polimixinas; dos de las cuales se usan en la práctica médica: polimixina B y polimixina E (colistín).

Ambas pertenecen a un grupo de antibióticos descubiertos en 1947 y aislados de *Bacillus polymyxa* que tiene cinco diferentes compuestos, polimixinas A,B,C,D y E, pero sólo dos, B y E, son de uso terapéutico. La polimixina E fue descubierta en 1949, por síntesis no ribosomal, a partir de *Bacillus polymyxa*, subespecie *colistinus Koyama*.

Diversos logros médicos como el desarrollo de medidas de soporte técnico o las mejoras en la capacidad de trasplante

de diversos órganos, tienen por finalidad una mejor calidad de vida y pueden verse ensombrecidos por infecciones potencialmente fatales de adquisición intrahospitalaria, que se caracterizan por la multirresistencia.¹⁻²

Las infecciones nosocomiales, conocidas en la actualidad como infecciones asociadas con la atención a la salud, causadas por bacterias Gram negativas multidrogasresistentes son la causa principal de un cambio fundamental en la seguridad de los pacientes y la calidad de la atención que requieren. En Estados Unidos de América se registraron durante 2002, 1.7 millones de infecciones intrahospitalarias, lo que representa 4.5 de cada 100 admisiones, con una mortalidad de 99,000 casos. Las infecciones de tipo nosocomial son la sexta causa de mortalidad global en Estados Unidos y se considera que una tercera parte de ellas, o más, son prevenibles. Entre las bacterias Gram negativas que producen estas infecciones, destacan las de la familia enterobacteriacea y, desafortunadamente, algunos microorganismos multidrogasresistentes, entre ellos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacteriaceas productoras de β -lactamasas de espectro extendido o de carbapenemasas, las cuales se reportaron con mayor frecuencia en todo el mundo en los últimos 10 años. La National Healthcare Safety Network de Estados Unidos reportó que más de 30% de estas bacterias predominaron en diferentes casos de pacientes que ingresaron a las unidades de cuidados intensivos, principalmente en neumonía asociada a ventilador (47%) e infección de vías urinarias (45%).^{3,4,5}

En México, la Dirección General de Epidemiología reportó en los últimos siete años (2004-2010) que la neumonía asociada a ventilador y las infecciones de vías urinarias, las bacteriemias y las infecciones de herida quirúrgica ocupan los primeros lugares de prevalencia de infecciones nosocomiales, con una tasa global para el año 2010 de 8.2 por cada 100 egresos hospitalarios. Los agentes causales de neumonía son: *P. aeruginosa* (25%), *K. pneumoniae* (19%) y *Enterobacter cloacae* (11%); en bacteriemia primaria son: *Staphylococcus coagulasa negativa* (22%), *Serratia marcescens* (19%), *Escherichia coli* (15%), *Staphylococcus aureus* (14%) y *P. aeruginosa* (13%); en infecciones de vías urinarias prevalecieron *E. coli* (46%), *P. aeruginosa* (17%), *S. aureus* (11%) y *Klebsiella pneumoniae* (8%); en las infecciones de herida quirúrgica los que se reportan son *E. coli* (26%), *E. cloacae* (19%) y *P. aeruginosa* (17%),

y son 34 de cada 100 egresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales y 27 de cada 100 egresos en otras unidades de cuidados intensivos. Los datos reportados en nuestro país concuerdan con los reportes de la literatura que, lamentablemente, también expresan la problemática del surgimiento de patógenos multirresistentes.⁶

Estructura química

Las polimixinas son un decapeptido cíclico catiónico ligado a una cadena de ácidos grasos por una unión α -amida. Su peso molecular es de 1750 Da. El compuesto de aminoácido en la molécula de colistín es: D-leucina, L-treonina y L- α - γ -ácido diaminobutírico. Este último está ligado a residuos de ácidos grasos: ácido-6-metil-octanoico (colistín A) y ácido-6-metileptanoico (colistín B). Se conocen dos formulaciones, colistimetato sódico y colistín sulfato, las cuales pueden contener diferentes cantidades de ácidos grasos. Colistín sulfato sólo puede administrarse por vía oral en tabletas o jarabe. El colistimetato sódico se produce por la reacción de colistín con formaldehído y bisulfato sódico y puede administrarse por vía parenteral (intravenosa e intramuscular) y en nebulizaciones. El colistimetato sódico es menos tóxico que el colistín sulfato. La polimixina B y la E se emplean en la práctica clínica, la principal diferencia entre ellas es que la polimixina B contiene fenilalanina.^{1,2}

Mecanismos de acción y resistencia

El sitio de acción o actividad antimicrobiana del colistín es la membrana celular bacteriana y ocurre mediante interacciones electrostáticas entre el polipeptido catiónico (colistín) y las moléculas aniónicas de los lipopolisacáridos de la membrana externa de las bacterias Gram negativas lo que favorece el desarreglo de la membrana celular bacteriana. El colistín desplaza magnesio (Mg^{+2}) y calcio (Ca^{+2}) lo que desestabiliza la molécula de lipopolisacárido de la parte cargada negativamente, lo que produce una alteración de la membrana externa. El resultado de este proceso es un aumento en la permeabilidad de la envoltura celular, fuga del contenido y, subsecuentemente, muerte celular.^{7,8}

La particularidad de las bacterias Gram negativas de desarrollar resistencia al colistín/polimixina B se debe a mecanismos de mutación o adaptación que involucran cambios en la membrana externa de la bacteria. La mutación es hereditaria, de bajo nivel e independiente de la

continuidad del antibiótico; en la adaptación ocurre el fenómeno opuesto. Debido a los componentes de estos antimicrobianos, puede aparecer resistencia cruzada entre colistín y polimixina B. De forma reciente se demostró otro mecanismo de resistencia en patógenos como *Yersinia spp*, en el que el sistema de flujo de bombeo de potasio se asoció con resistencia a polimixina B. Una situación paradójica es que, aunque no se reporta resistencia enzimática bacteriana al colistín, el *Bacillus polymyxa* (del que derivan las polimixinas) subespecie *colistimus*, produce una enzima denominada colistinasa que inactiva al colistín.^{1,9,10} Es importante resaltar que cuando el colistín se usa como monoterapia, puede generar resistencia mutacional en las bacterias Gram negativas incluidas *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *E. coli*; cuando no se usa como monoterapia, no se observa resistencia, ni en patógenos multidrogorresistentes como *P. aeruginosa*.²

La actividad bactericida del colistín sulfato y del colistimetato sódico es similar a la de los aminoglucósidos y dependiente de la concentración, una característica muy importante de su farmacocinética y farmacodinamia.¹

Selección de uso de colistín (polimixina E)

Al inicio del decenio de 1950, se utilizó en Japón y Europa. A partir de 1959, en Estados Unidos se usó en forma de colistimetato sódico o metanosulfonato de sodio. Su disponibilidad fue amplia en el decenio de 1960. Sus indicaciones se limitaron a algunas bacterias Gram negativas: *E. coli*, *K. pneumoniae* y *E. spp*; bacterias no fermentadoras: *P. aeruginosa* y *A. spp*. En la práctica clínica se usaron polimixina B y polimixina E (colistín), ambas por vía intravenosa; sin embargo, en el decenio de 1980, fueron retiradas poco a poco en muchos países debido a la asociación con nefrotoxicidad y neurotoxicidad, además de la aparición de nuevos antimicrobianos con mayor espectro de actividad frente a bacterias Gram negativas y de menor toxicidad. Su uso quedó restringido a la vía tópica (ótico y oftálmico). Después de casi dos decenios de permanecer en el olvido, el regreso del uso de colistín es debido a la aparición de bacterias Gram negativas multidrogorresistentes, particularmente en las unidades de cuidados intensivos con elevación en la mortalidad y al limitado número de opciones terapéuticas disponibles. Ante la prevalencia de organismos productores de β -lactamasas de espectro extendido o enterobacterias productoras de carbapenemasas

como *Citrobacter spp* o *Stenotrophomonas maltophilia* entre otras, pero en particular, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *Salmonella enterica*, se vislumbra el potencial del colistín para el tratamiento de infecciones causadas por estos agentes patógenos.^{11,12,13}

En un estudio de aislamientos bacterianos recientes de pacientes mexicanos, que incluyó 20 cepas de *P. aeruginosa* pan-resistente (incluidas ceftazidima, imipenem, gentamicina y ciprofloxacino), 20 cepas de *A. calcoeticus-baumannii* sólo sensibles a imipenem y 20 cepas de *K. pneumoniae*, algunas productoras de carbapenemasas y todas resistentes al resto de los antimicrobianos señalados, la CIM máxima de colistín, determinado por dilución seriada en medio líquido, fue de 2 $\mu\text{g/mL}$ (C.F. Amáñile-Cuevas, datos no publicados). Este es el valor de corte más riguroso para susceptibilidad, que es el de EUCAST. Todas las cepas de esta muestra resultaron sensibles al colistín.

Indicaciones de empleo

Colistín es una opción viable para tratar a pacientes con infecciones por bacterias Gram negativas que son susceptibles *in vitro* a otros antimicrobianos o cuando el tratamiento con esos agentes no fue clínicamente efectivo o se demostró que hay resistencia a los mismos. Con base en reportes de la bibliografía médica, los principales afectados son los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, quienes con frecuencia padecen de neumonía nosocomial asociada o no con ventilación mecánica. La neumonía asociada con ventilación mecánica ocurre en 10 a 20% de los pacientes con más de 48 horas de ventilación asistida. La resistencia a carbapenémicos fue de 26.4% en casos infectados por *P. aeruginosa* y hasta 36.8% en casos de *A. baumannii*.^{4,12,14} Varios autores refieren que *P. aeruginosa* es la segunda causa de neumonía nosocomial y que el tratamiento combinado con colistín es una alternativa viable en estos casos de multidrogorresistencia.^{15,16,17}

Otra infección común en estos pacientes son las bacteriemias primarias y secundarias. Su aparición puede poner en riesgo la vida del paciente, y se llega a reportar en 30% de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. En ocasiones se relaciona a la infección con la colocación de un catéter venoso central y su causa principal son organismos Gram negativos, entre los que destacan *Klebsiella spp*, *E. coli*, *Enterobacter spp* y *P. aeruginosa*. En estos casos también ocurre la resistencia de estos pa-

tógenos, particularmente a las cefalosporinas de espectro extendido y a los carbapenémicos. Los reportes indican una resistencia de 27.1% a las cefalosporinas de tercera generación y de 10.8% a carbapenémicos (imipenem y meropenem).^{13,14,18}

Las infecciones de vías urinarias no escapan a las causas de infecciones nosocomiales en las unidades de terapia intensiva. Los datos recientes reportan que *E. coli* es el agente etiológico más común de los Gram negativos y en orden descendente están: *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *A. baumannii*. En estos casos, la resistencia observada en estos patógenos es a quinolonas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación.^{4,19}

Otros reportes de la bibliografía en que destaca la aparición de patógenos resistentes como *E. cloacae* (5%), *Acinetobacter spp* (24%), *P. aeruginosa* (60-81%) y *A. baumannii* (25-65%), son acerca de la infección de heridas quirúrgicas (de 5 a 13% de los pacientes hospitalizados) y las infecciones intraabdominales (26% de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos).¹

En todas estas infecciones causadas por patógenos multidrogoresistentes que ocurren en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos se usó colistín por vía intravenosa, como una alternativa de tratamiento restringida, de 10 hasta 43 días de tratamiento total, de acuerdo con la respuesta clínica y la cura bacteriana. La mayor parte de los estudios señalan que una dosis de 5 mg/kg/día dividida en tomas cada ocho horas (algunos estudios mencionan dosis cada seis horas), sin exceder la dosis máxima de 300 mg/día, es eficaz para el tratamiento de estas infecciones que obligan a una estancia prolongada en el hospital e incrementan el riesgo de fallecimiento.²⁰⁻²⁸

Conclusiones

El uso de colistín intravenoso en infecciones por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* multidrogoresistentes. La polimixina E tiene la particularidad de ser un antibiótico con actividad bactericida y un mecanismo de acción dependiente de la concentración, además de ser un compuesto muy estable en el plasma, por lo que debe ser considerado en la actualidad como una alternativa con sinergia antimicrobiana en infecciones causadas por bacterias Gram negativas multirresistentes o resistentes a otros agentes antimicrobianos comúnmente utilizados. Esto se confirma con

pruebas adecuadas de susceptibilidad *in vitro*. También queda demostrado que disminuye los costos debido a que reduce el número de días de estancia hospitalaria y el uso de esquemas de escalamiento, además de tener pocas complicaciones. Debe tenerse claro que los términos colistín y colistimetato no son intercambiables y que colistimetato sódico es la presentación parenteral, aunque en la mayor parte de la bibliografía se hace mención a la polimixina E como colistín.

Como sabemos, en el momento actual prácticamente está detenido el desarrollo de nuevos antibióticos y la evidencia en la bibliografía de este antibiótico ante patógenos que han resurgido como multidrogoresistentes, nos debe llevar a considerar cuidadosamente la recuperación del colistimetato de sodio como una nueva herramienta dentro de las opciones terapéuticas contra microorganismos Gram negativos multidrogoresistentes causantes principalmente de infecciones nosocomiales, sin perder de vista que no es una alternativa de tratamiento de primera opción o de monoterapia, sino una excelente opción de sinergia antimicrobiana que puede ser usada con prudencia y justificación para optimizar los resultados en pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes.

REFERENCIAS

1. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *CID* 2005;40:1333-1341.
2. Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rainer CR, et al. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601.
3. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *NEJM* 2010;362:1804-1813.
4. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
5. National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. [Erratum], *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:107.
6. Fuente: Notificación de los SESA a EPINOSO o Plataforma del SINAVE. DGE (RHOVE). Reportes preliminares 2010.
7. Newton BA. The properties and mode of action of polymyxins. *Bacteriol Rev* 1956;20:14-27.
8. Schindler M, Osborn MJ. Interaction of divalent cations and polymyxin B with lipopolysaccharide. *Biochemistry* 1979;18:4425-4430.

9. Bengoechea JA, Skurnik M. Temperature-regulated efflux pump/potassium antiporter system mediates resistance to cationic antimicrobial peptides in *Yersinia*. *Mol Microbiol* 2000;37:67-80.
10. Denton M, Kerr K, Mooney L, et al. Transmission of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* between patients attending a pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:257-261.
11. Bouallegue-Godet O, Ben SY, Fabre I, et al. Nosocomial outbreak caused by *Salmonella enterica* serotype Livingstone producing CTX-M-27 extended spectrum beta-lactamase in a neonatal unit in Sousse Tunisia. *J Clin Microbiol* 2005;43:1037-1044.
12. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41:848-854.
13. Bishara J, Livne G, Ashkenazi S, et al. Antibacterial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Isr Med Assoc J* 2005;7:298-301.
14. Jarvis WR. The Lowbury Lecture; the United States approach to strategies in the battle against healthcare-associated infections, 2006: transitioning from bench-marking to zero tolerate and clinician accountability. *J Hosp Infect* 2007;65:Suppl2:3-9.
15. El Sholh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *P aeruginosa* pneumonia. *JAC* 2009;64:229-238.
16. Mastoraki A, Douka E, Kriaras J, Stravopodis G, Manoli H & Geroulanos S. *P aeruginosa* Susceptible Only to Colistin in Intensive Care Unit Patients. *Surg Infect* 2008;9(2):153-159.
17. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and Safety of Colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *P aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Inter J Infect Dis* 2007;11:402-406.
18. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47):1945.
19. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:26-59.
20. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:115-121.
21. Michalopoulos AS, Kasiakou S, Rosmarakis E, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis* 2005;37:142-145.
22. Falagas ME, Risos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, et al. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis* 2005;5:1.
23. Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-1111.
24. Markou N, Apostolakis H, Koumoudio C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003;7:R78-R83.
25. Gamacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumoniae (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-1118.
26. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seiferet H. Global Spreads of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:233-238.
27. Linden P, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer D, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;37:E154-E160.
28. Salinas CM, Hernández AL, Oropeza R, Olvera CG, Poblano MM, et al. Colistín en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogresistente. *Asoc Mex Med Crit XXIV*;4:173-177.