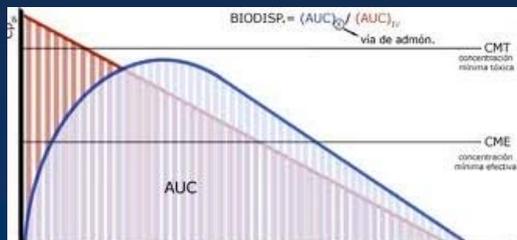




Farmacocinética de colistina



Sònia Luque
Servei Farmàcia
Hospital del Mar
4 novembre 2011

Colistina o Polimixina E

- Antibiótico que contiene anillo policationico que desplaza a iones Mg y Ca de los lipopolisacáridos de la pared bacteriana de gram-negativos aerobios.
- Comercializada años 50 pero en desuso durante muchos años debido a su nefro- y nefrotoxicidad. Problema: su comercialización no estuvo precedida de los procedimientos actuales de desarrollo de nuevos fármacos.
- Recuperada para el tratamiento de infecciones producidas por creciente por bacterias gramnegativas multirresistentes (BGN-MR) debido a la ausencia de alternativas terapéuticas



La información disponible sobre la eficacia clínica, seguridad, dosificación, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) es muy limitada, lo que ha impedido diseñar unos regímenes de dosificación eficaces y seguros.

Colistina o Polimixina E

- Mezcla de polipéptidos. Principales componentes:
 - Colistina A o polimixina E1
 - Colistina B o polimixina E2
- Ambos suponen aproximadamente 80% del total de colistina: se usan como marcadores de cuantificación, aunque % de colistina A y B varían entre fabricantes e incluso entre lotes.
- Elevada toxicidad: se administra en forma de **Colistimetato sódico (CMS)** (pro-fármaco inactivo).

Colistina y Colistimetato sódico

- CMS: derivado sulfometilado de colistina. Sal sódica
- Administración parenteral en forma de sal.
- Menos efectos adversos y toxicidad.
- Hidrólisis en medio acuoso a colistina + derivados sulfometilados, tanto *in vivo* como *in vitro*.
- Fundamental preparar la solución del fármaco inmediatamente antes de su administración (evitar formación *ex-vivo*)

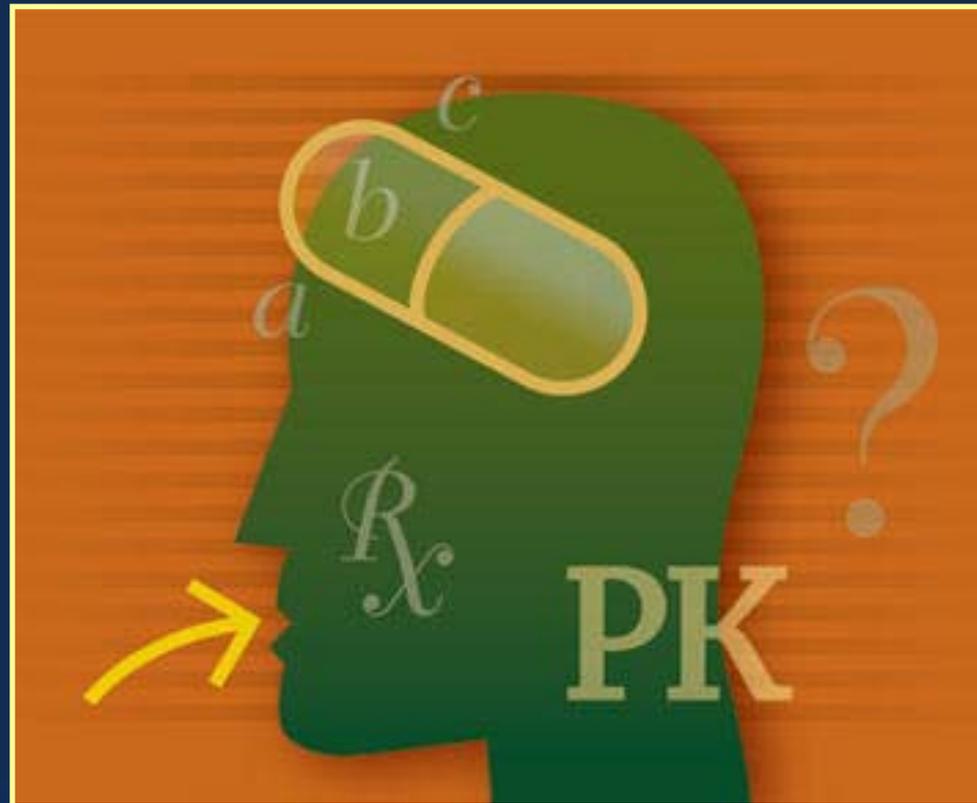
CMS y colistina: diferentes características PK/PD



Relación CMS-colistina?

- Se desconoce la % de CMS que se convierte en colistina y los factores que influyen en la velocidad de este proceso (T^a , edad paciente, función renal?).
- Aunque estudios en ratas han demostrado cinética lineal, gran dificultad para predecir las concentraciones de colistina tras la administración de distintas dosis de CMS.
- Nuestra experiencia clínica en pacientes sugiere que presenta una cinética lineal dependiente de la dosis de CMS.

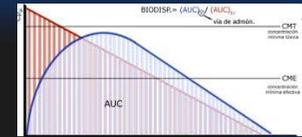
¿Qué sabemos?



Estudios PK

- Datos iniciales PK basados en **métodos microbiológicos** cuyos resultados son inexactos y poco fiables:
 - Incapaces de diferenciar entre CMS y colistina
 - Uso de altas temperaturas de incubación
 - Sobrestimación de las conc. plasmáticas de colistina debido a un inadecuado tratamiento de las muestras durante su procesado (hidrólisis ex-vivo de CMS a colistina).
- **Poblaciones especiales:** pacientes con FQ, críticos o voluntarios sanos.
- La mayoría de estudios han incluido un **nº muy reducido** de pacientes.

Colistina – datos PK



- Pobre absorción oral
- UPP colistina $\leq 50\%$ (albúmina, α -1-glicoproteína ácida)
- Elevada fijación tisular (conc. tisulares 4-5 $>$ séricas en hígado, riñón, músculo). Pobre penetración en LCR y BAS
- Vd elevado: 140-190 L
- Conc. max. colistina en estado estacionario: aprox **2mcg/ml**
- t max variable: 0,5-7h tras inicio infusión

Couet W, et al. *Clin Microbiol Infect* 2011
Li J, et al. *AAC* 2003
Nation RL, et al. *Curr Opin Infect Dis* 2009
Lim J, et al. *AAC* 2010
Falagas ME, et al. *CID* 2005
Imberti R, et al. *Chest* 2011

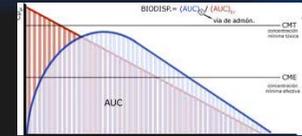
Estudios publicados de niveles plasmáticos de colistina

Estudio/Año	Nº pacientes	Método analítico	Dosis CMS	Cm _{ax} (mcg/ml)	Cmin (mcg/ml)
Métodos microbiológicos					
MacKay et al 1964	22 adultos (4 con FR normal y 18 deteriorada)	Microbiológico	150 mg vía IM DU	Col: 6,3-25 (dependiendo de la FR)	-
Wright et al 1959	10 sanos	Microbiológico	75 mg vía IM DU	CMS: 2,96	
Goodwin et al 1968	39 con distintos grados de disfunción renal	Microbiológico	75 mg vía IM DU	CMS: 2,41	-
Price et al 1970	14 críticos	Microbiológico	26 MU/día (10 MUI vía IM, 10 MUI vía IV, 6 MUI vía INH).	Valor medio durante el tratamiento Col: 49	-
Froman et al 1970	10 sanos	Microbiológico	150mg DU	Col: 18	Aprox 0,2 (12h post-administración)
Conway et al 1997	36 con FQ	Microbiológico	160mg/8h	Col: 12,3	Col: 2,3
Jimenez-Mejías et al 2002	1 caso meningitis	Microbiológicos	1mUI/6h	Col ^{ss} : 5	
Métodos no microbiológicos					
Imberti et al 2010	13 críticos	HPLC	2 mUI/8h	Col ^{ss} : 2,21±1,08	Col _{ss} : 1,03±0,69
Marchand et al 2010	2 críticos en HD intermitente	LC-MS/MS	Paciente1: 1MUI/48h Paciente 2: 2MUI/12h	-	Justo antes inicio HD Paciente 1: Col _{ss} : 0,45 Paciente 2: Col _{ss} : aprox 2
Gobin et al 2010	1 voluntario sano	LC-MS/MS	80 mg DU	Col A: 0,467 Col B: 0,119	
Plachouras et al 2009	18 críticos	LC-MS	240mg/8h (FR normal)	Tras 4ª dosis: Col: 2,3	---
Markantonis et al 2009	5 críticos	HPLC	Variables 150-225mg/8-12h	Col ^{ss} : 1,6793	Col _{ss} : 0,9256
Jansson et al 2009	2 voluntarios sanos	LC-MS/MS	3 MUI DU	Tras 4ª dosis: Col A: aprox. 1 Col B: aprox 0,5	-
Markou et al 2008	14 críticos	HPLC	225 mg/8-12h	Col ^{ss} : 2,93 ±1,24	Col _{ss} : 1,03±0,44

Estudios publicados de niveles plasmáticos de colistina

Estudio/Año	Nº pacientes	Método analítico	Dosis CMS	Cmàx (mcg/ml)	Cmin (mcg/ml)
<i>Métodos no microbiológicos</i>					
Ratjen et al 2006	30 con FQ	HPLC	DU: 160 mg inhalada	Col A: 0,170-0,178	-
Li et al 2005	1 caso HFVVC	HPLC	150mg/48h	CMS: 23,2 Col: 1,84	-
Li et al 2003	12 con FQ	HPLC	> 50kg: 160mg/8h < 50kg: 80mg/8h	CMS ^{ss} : 13,2 Col ^{ss} : 1,2-3,1	CMS _{ss} : 2,0 Col _{ss} : 0,14-1,3
Reed et 2001	31 con FQ	HPLC (altas T ^a de procesado)	5-7 mg/kg/día (cada 8h)	Col ^{ss} : 23 (± 6)	Col _{ss} : 4.5 (± 4)
Le Brun et al 2000	1 con FQ	HPLC	160mg/12h vía inhalada	Aprox. 0,1	Aprox. 0,01

Colistina – Datos PK



Eliminación:

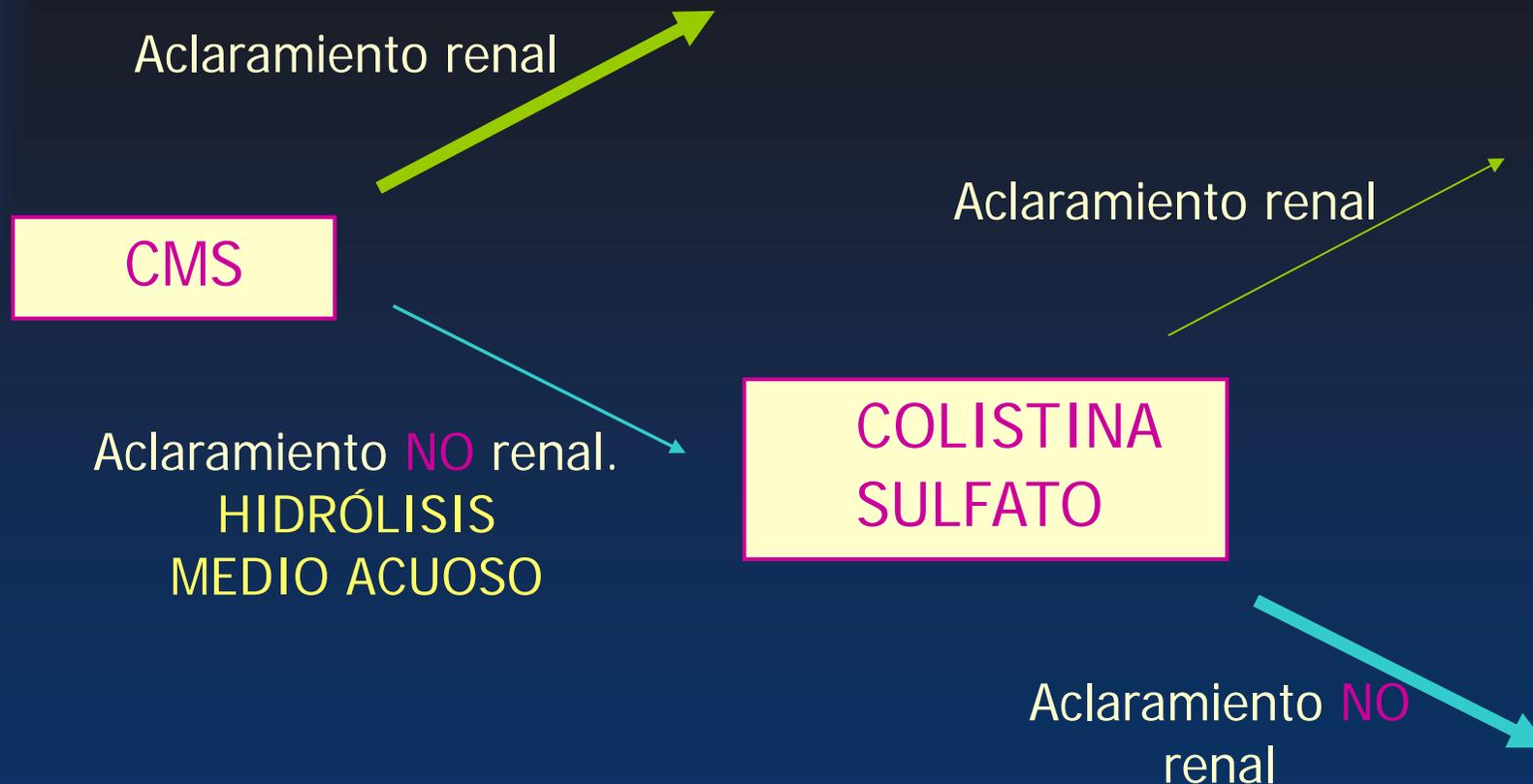
- CMS: renal por FG y secreción tubular (60% inalterado)
- Colistina: no renal (mayoritaria). <1% renal (ratas) (se produce FG + extensa reabsorción tubular activa).
- t_{1/2} prolongado: 9-14h (4h en pacientes con FQ)

Ajustes de D:

- IR:
 - Datos limitados en IR. Se elimina por DP, HD, CVVH y CVVHD.
 - Necesidad de administrar D extra post-diálisis
 - Ajustes D recomendados por ficha técnica dan lugar a concentraciones subóptimas
- IH: no requiere ajuste

Goodwin NJ, et al. *Ann Intern Med* 1968
Li j, et al. *AAC* 2005
Marchand S, et al. *JAC* 2010
Garonzik SM, et al. *AAC* 2011.

Aclaramiento CMS-colistina



PD de colistina

- Datos procedentes de estudios *in vitro* y de curvas de letalidad.
- Actividad bactericida concentración-dependiente potente y rápida
- Efecto PAE moderado a concentraciones elevadas.
- Capacidad bactericida se reduce en presencia de inóculos altos.
- En varios estudios se ha observado un recrecimiento bacteriano posterior, incluso a concentraciones elevadas.
- El fenómeno de la heteroresistencia a colistina se ha observado en *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*.

¿Es adecuado el uso de CMS en monoterapia?
¿Puede ser problemático el uso de CMS en regimenes de dosificación en intervalo extendido?

PK/PD de colistina

- Índices PK/PD no bien definidos para colistina.
- Estudios basados en modelos *in vitro*
- Eficacia máxima:
 - C_{max}/CMI: ? (8-10 como otros antibióticos conc-dep?)
(Ketthireddy et al.)
 - free AUC 24h/ CMI: entre 27,6-45,9 (Bergen et al., Dudhani et al.)
- Valores óptimos de los índices por definir

URGENTE definir parámetros PK/PD para diseñar regimenes de dosificación óptimos con el fin de maximizar eficacia, reducir efectos adversos y evitar aparición de resistencias

Nuestra experiencia
actual

Año 2009

PK de colistina

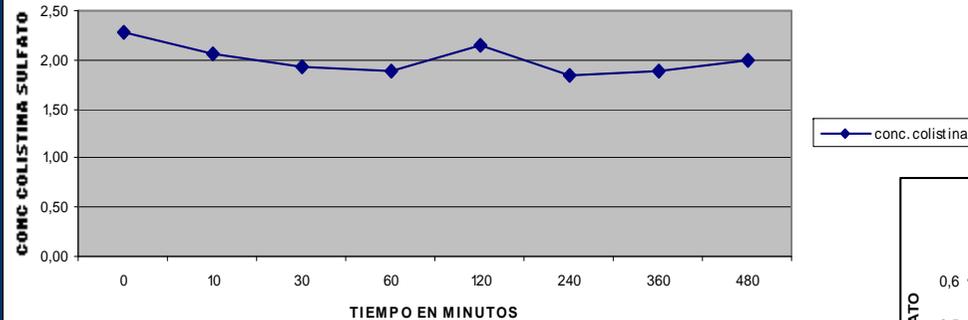
- Inicialmente extracción de muestras plasmáticas de pacientes:
 - Valle o C_{min} : antes de la administración de la siguiente D de CMS
 - Pico o C_{max} : tras la administración de la dosis de CMS
- **SORPRESA:**
 - Conc. colistina en pico muy similar a Conc. valle
 - Conc. en plasma muy bajas: valor medio de 1 mcg/ml.



Curvas de niveles plasmáticos (muestras extraídas a distintos tiempos durante el intervalo de administración)

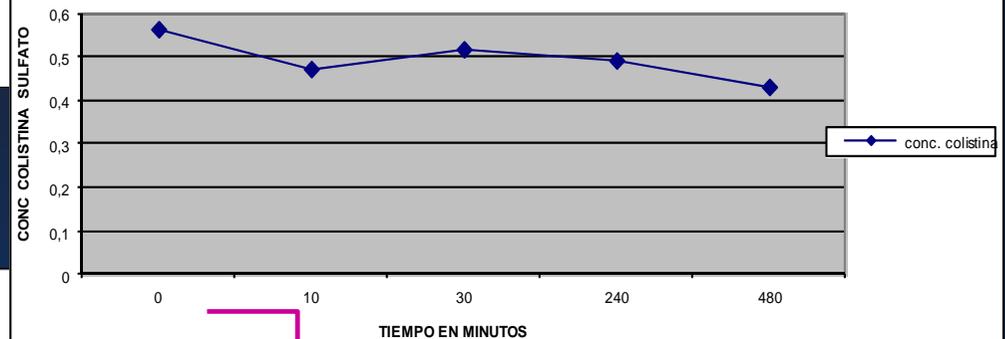
Curvas de niveles plasmáticos de colistina

CURVA PACIENTE 28



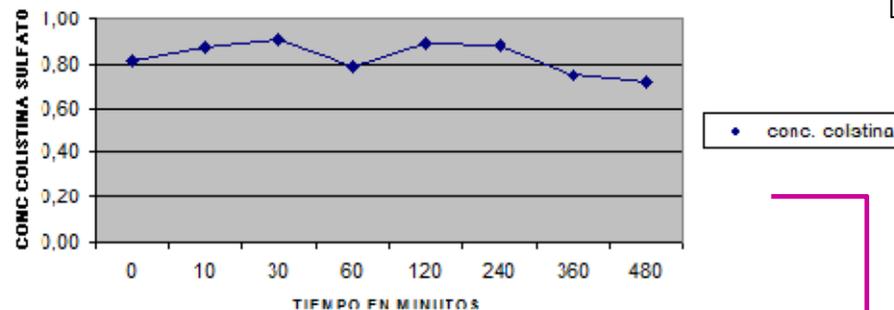
Varón 73 años, 70 kg
FG > 60ml/min,
D CMS: **2MUI/8h**

CURVA PACIENTE 27



Varón 64 años, 73 kg
FG > 60ml/min,
D CMS: **1MUI/8h**

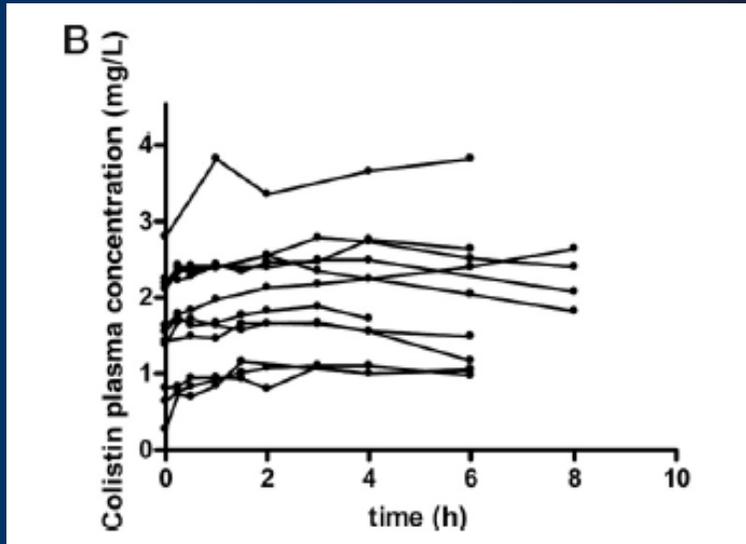
CURVA PACIENTE 26



Varón 46 años, 60 kg
FG > 60ml/min,
D CMS: **2MUI/8h**

Otros estudios

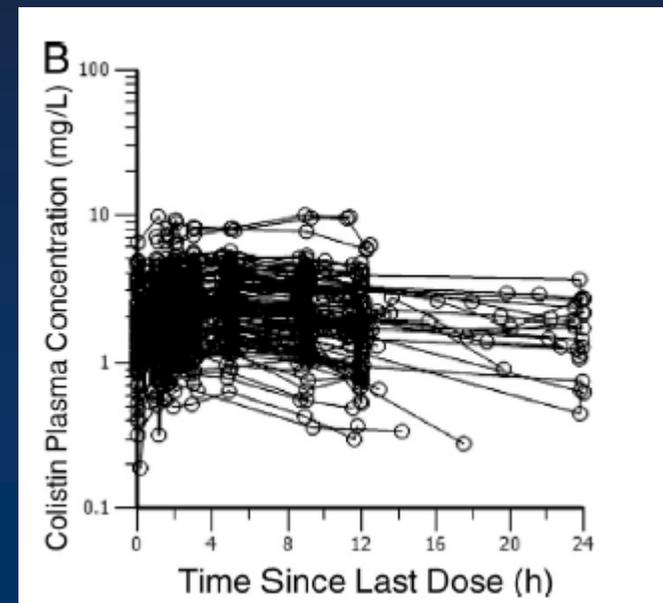
Plachouras, et al. AAC 2009
Estudio PK poblacional 18 críticos



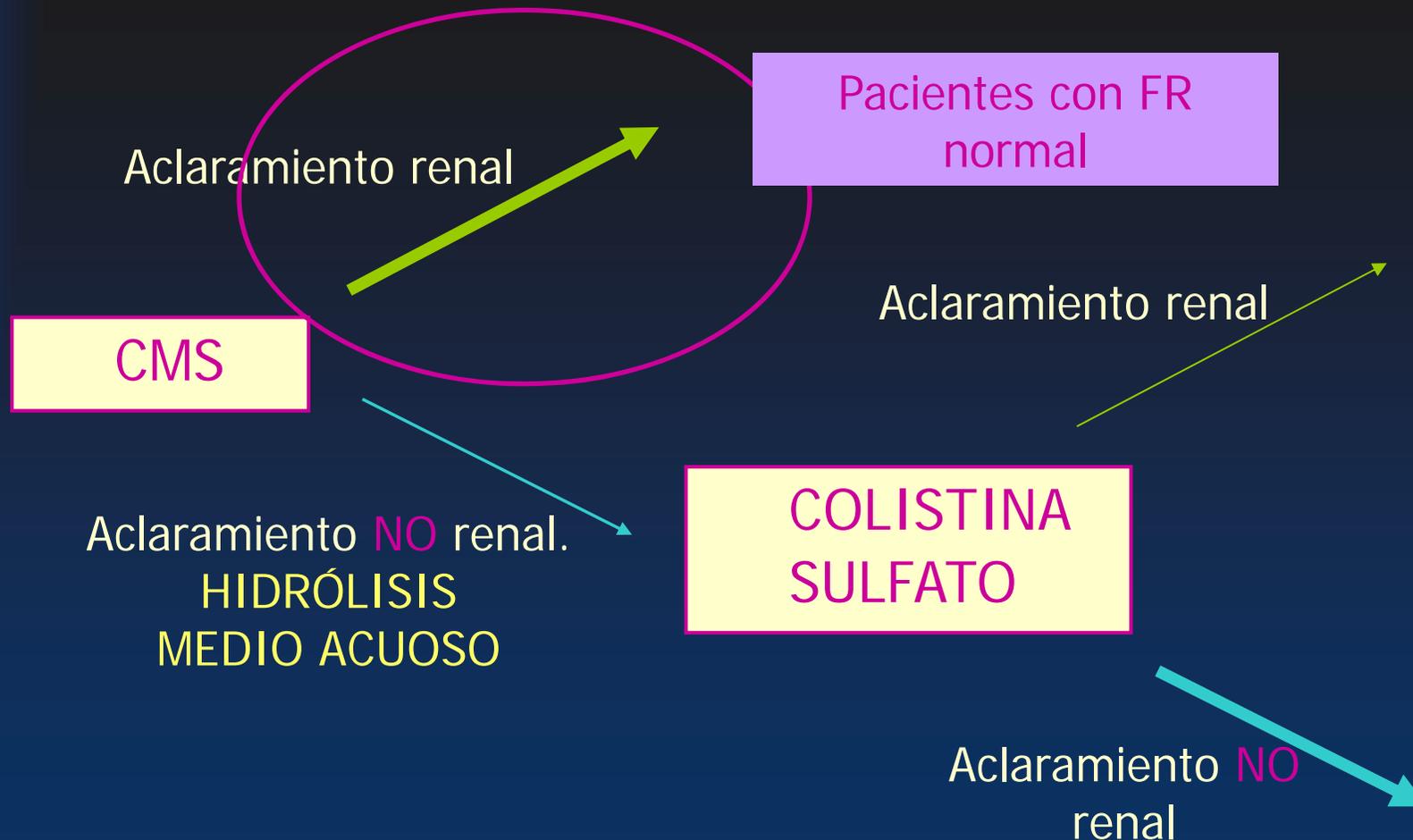
D CMS de **3 MUI/8h**
Amplia variabilidad interindividual de niveles
Cmax media: 2,3mcg/ml (subóptimas)
t1/2: 14h de colistina
¿Administración de D carga?

Garonzik, et al. AAC 2011
Estudio PK poblacional 105 críticos

- D variables CMS: **2,5-13 MUI/8h**
- Cmax average: 2,36 mcg/ml (subóptimas)
- Correlación inversa entre conc. colistina y CICr
- t1/2 CMS y colistina dependiente del CICr
- t1/2 colistina: 9-13h



Aclaramiento CMS-colistina





¿Qué D de CMS son
necesarias para alcanzar un
ratio C_{max}/C_{MI} o AUC/C_{MI}
óptimo?

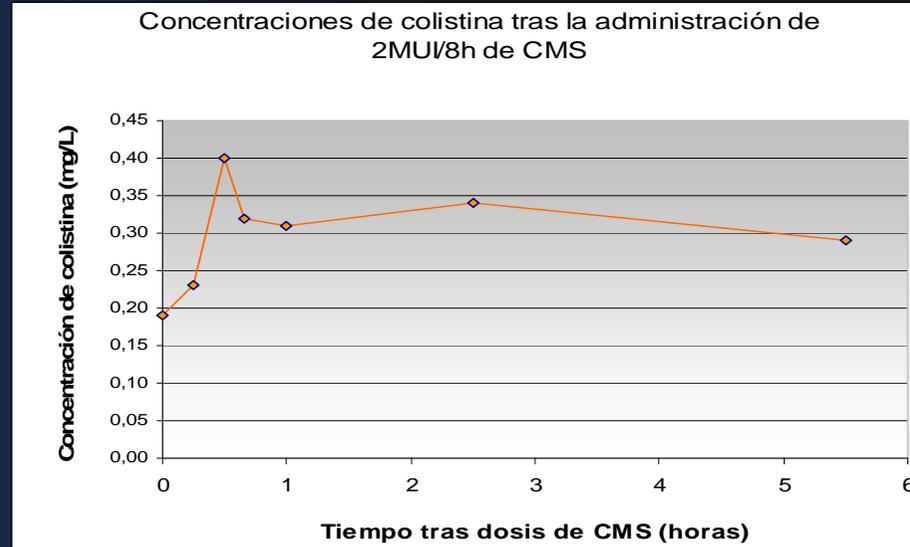
¿Será necesario administrar
dosis superiores
a 2 MUI/8h para alcanzar
concentraciones más
elevadas?

¿Puede ser más eficaz y
menos nefrotóxica la
administración de dosis
superiores en un intervalo de
dosis extendido?

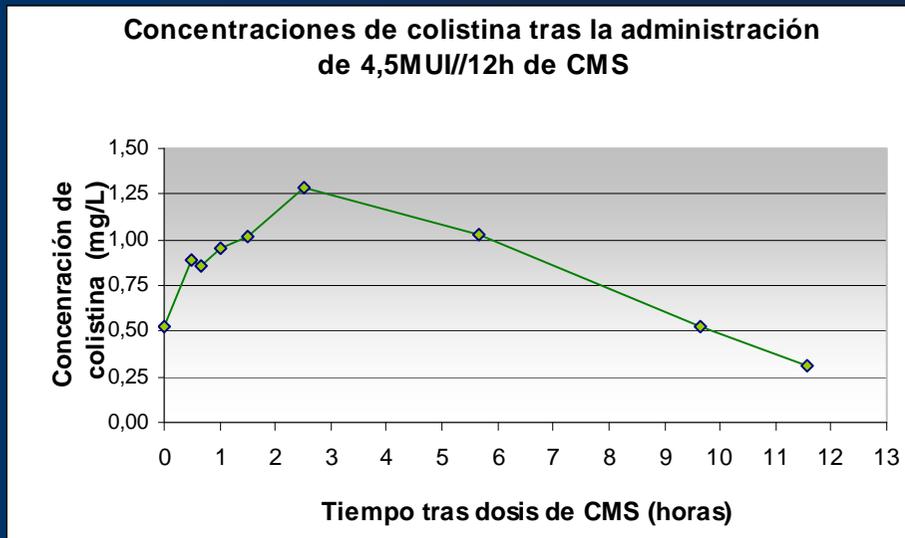
Caso real de paciente

Varón 27 años,
60 kg, IMC:20,7kg/m²
FG > 60ml/min,
D inicial CMS: **2MUI/8h**

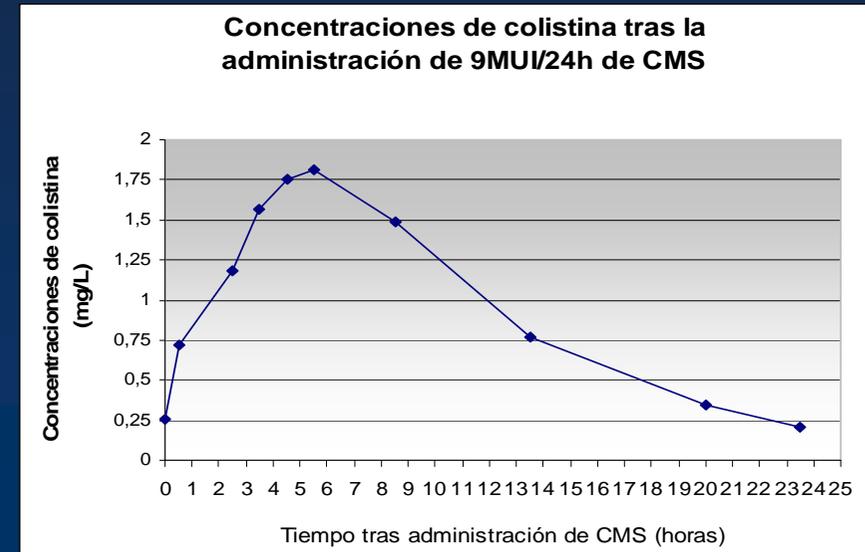
- ↑ D CMS a **3MUI/8h**
- Valle o C_{min}: 0,9 mcg/ml
 - Pico o C_{max}: 1,1mcg/ml



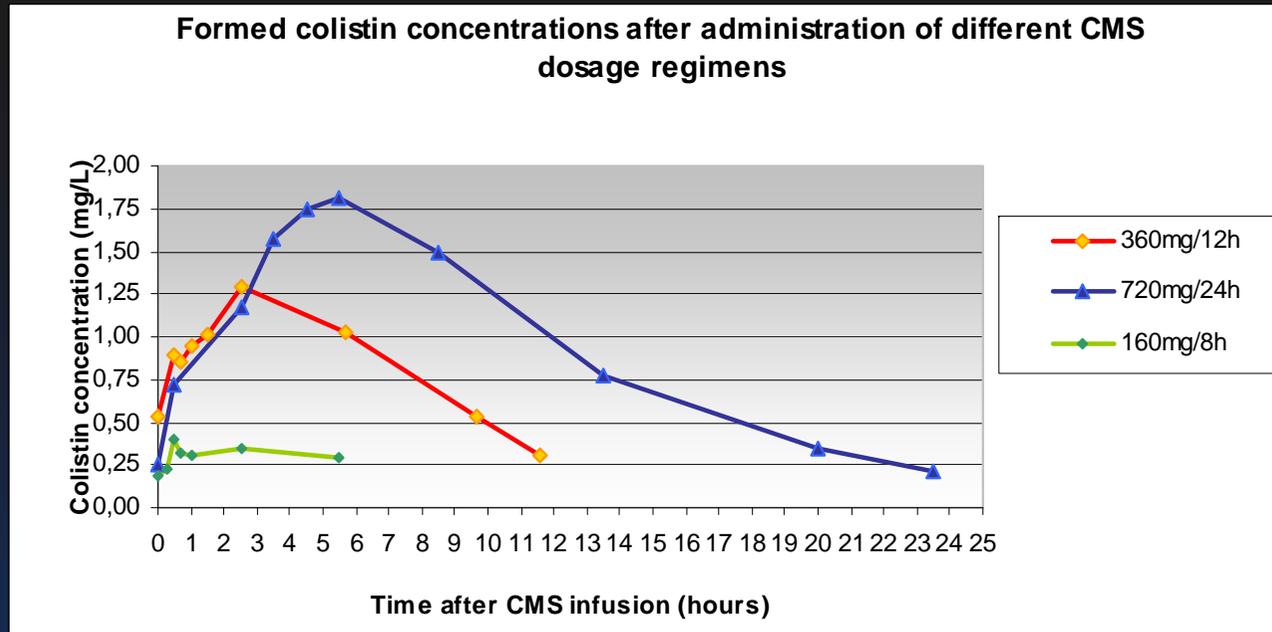
Cambio de D a **4,5MUI/12h** CMS



Cambio de D a **9MUI/24h** CMS



Comparativa distintas D CMS



		2MUI/8h	4,5MUI/12H	9MUI/24h
Parámetro	Unidades	Estimate	Estimate	Estimate
Rsq		0,334498253	0,980911291	0,999783777
Rsq_adjusted		0,001747379	0,961822582	0,999675666
Corr_XY		-0,578358239	-0,990409658	-0,99989188
No_points_lambda_z		4	3	4
Tmax	h	0,5	2,5	5,5
Cmax	mg/L	0,4	1,29	1,81
AUC _{0-24h}	h*mg/L	13,7	20,08	22,13
Cmin	mg/L	0,19	0,31	0,21
CLss	L/h	65,36724385	35,39422182	32,38548713

D CMS de 9MUI/24h
 CMI de *P. aeruginosa* 1 mcg/ml
 Cmax/CMI = 1,81
 AUC 0-24h/CMI = 22,13

Inconvenientes y limitaciones de \uparrow D o dosificación en intervalo extendido

- \uparrow considerable de la nefrotoxicidad que, con frecuencia, obliga a reducir dosis
- Ligero \uparrow de las concentraciones de colistina y parece ser que insuficiente.
- \uparrow tasa de cepas resistentes con regimenes de dosificación en intervalo extendido

Evidencia de variaciones de D de CMS

Subacute Toxicity of Colistin Methanesulfonate in Rats: Comparison of Various Intravenous Dosage Regimens[∇]

- Estudio nefro y neurotoxicidad en ratas tras distintas D de CMS y a intervalos de c/12h y c/24h.
- Mayor nefrotox. con D más altas y c/24h (lesiones histológicas renales más graves aunque no diferencias en SCr)

Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* pharmacodynamic model

- Modelo *in vitro* PK/PD de *P. aeruginosa*
- Comparan 3 regimenes de D c/8, 12h y 24h de colistina.
- No diferencias en actividad antibacteriana
- Menor aparición de subpoblaciones resistencias con el regimen c/8h

Evidencia de variaciones de D de CMS

Daikos GL, et al. J Chemother 2010

- Estudia actividad bactericida del suero de 3 D de CMS en humanos frente a una cepa de *P. aeruginosa* (CMI 1mg/L)
- Compara 3MUI/8h (Cmax col. 3,34) , 4,5 MUI/12h (Cmax col. 2,98) y 9MUI/24h (C max col. 5,63) de CMS
- Sólo 40% muestras con concentraciones colistina < 4mg/L lograron muerte bacteriana completa

620. DIFERENCIAS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS EN PACIENTES CON INFECCIONES POR GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES TRATADOS CON DISTINTAS PAUTAS DE COLISTIMETATO SÓDICO

Datos comparativos de los pacientes en función de la pauta de CMS recibida

Variable	51 pacientes			p
	Dosis de CMS			
	1 MU/8 h	2 MU/8 h	3 MU/8 h	
Nº pacientes	23	24	4	
Hombres, n (%)	19 (82,6)	22 (91,7)	4 (100)	0,652
Edad (años)*	68,1 ± 15,8	58,4 ± 15,7	51,5 ± 19,1	0,075
Índice de masa corporal (IMC) (m/kg ²)*	24,1 ± 5,6	25,5 ± 9,6	26,3 ± 3,9	0,788
Gravedad (CHARLSON)*	5,1 ± 2,8	3,5 ± 2,5	3,8 ± 3,9	0,119
Sepsis, n (%)	9 (39,1)	17 (70,8)	2 (50,0)	0,100
Shock, n (%)	1 (4,3)	2 (8,3)	0 (0)	0,999
Niveles plasmáticos C _{max_{ee}} (mg/l)*	0,83 (0,55)	1,23 (0,95)	2,46 (2,02)	0,006
Función renal al inicio y final del tratamiento				
Creatinina sérica al inicio (mg/dl)*	0,86 ± 0,51	0,64 ± 0,26	0,51 ± 0,34	0,092
Creatinina sérica al final (mg/dl)*	1,42 ± 1,44	0,99 ± 0,69	1,21 ± 0,99	0,452
Nefrotoxicidad al final (%)	11 (47,8)	9 (37,5)	3 (75,0)	0,360
Datos de evolución				
Curación clínica, n (%)	16 (69,6)	20 (83,3)	2 (50,0)	0,214
Exitus, n (%)	6 (26,1)	3 (12,5)	2 (50,0)	0,142

Controversia dosificación CMS

Colistin Use in Critically Ill Patients
In Search of the Optimal Dosing

Dosing of colistin—back to basic PK/PD
Phillip J Bergen, Jian Li^a and Roger L Nation^a

- Cmax. aproximadas de 2-3 mg/L con D de CMS 3MUI/8h
- Punto corte CLSI 2mg/L para *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.
- ¿ Es necesario diseñar nuevos regimenes de dosificación?
- ¿Es necesario redefinir los índices PK-PD y sus valores óptimos?





Evidencia del uso de D superiores de CMS

- Algunas experiencias han usado D CMS de 4MUI/8h e incluso de hasta 13,6 MUI/día.
- Se han administrado D carga de hasta 6 MUI (datos ICAAC).
- Mayoría de pacientes que reciben altas D de CMS obtienen conc. de colistina en niveles similares y bajas, pero algunos individuos alcanzan conc. muy elevadas → ¿Toxicidad?
- Se desconoce qué factores pueden condicionar estos niveles tan elevados (¿CL colistina reducido por actividad enzimática hepática reducida o por interacciones farmacológicas?).

Actualmente es imposible predecir cuales son los pacientes que van a presentar un CL menor de colistina y, en consecuencia, estas concentraciones tan elevadas



Recomendable la monitorización de niveles plasmáticos de colistina para proporcionar seguridad a los clínicos a la hora de administrar D superiores de CMS

Colistina – Algoritmo de D CMS en críticos

Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically-Ill Patients from a Multi-Center Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients

TABLE 3. Suggested loading dose and daily maintenance doses of CMS^a

Dose	Category of critically ill patient	Dosing suggestions
Loading dose	All patient categories	Equation 9: Loading dose of CBA (mg) = colistin $C_{ss,avg}$ target ^b × 2.0 × body wt (kg). ^c See caveat in footnote c. First maintenance dose should be given 24 h later.
Maintenance dose	Not on renal replacement	Equation 10: Daily dose of CBA (mg) = colistin $C_{ss,avg}$ target ^b × (1.50 × CrCL + 30). ^d Recommended dosage intervals based on CrCL: <10 ml/min/1.73 m ² , every 12 h, 10-70 ml/min/1.73 m ² every 12 (or 8) h, and >70 ml/min/1.73 m ² every 12 (or 8) h. See important caveat in footnote d.
	Receiving intermittent hemodialysis	Daily dose of CBA on a non-HD day to achieve each 1.0-mg/liter colistin $C_{ss,avg}$ target ^b = 30 mg. ^e Supplemental dose of CBA on a HD day ^f : add 50% to the daily maintenance dose if the supplemental dose is administered during the last hour of the HD session, or add 30% to the daily maintenance dose if the supplemental dose is administered after the HD session. Twice-daily dosing is suggested.
	Receiving continuous renal replacement	Daily dose of CBA to achieve each 1.0-mg/liter colistin $C_{ss,avg}$ target = 192 mg. ^g Doses may be given every 8-12 h.

- D carga en función de peso corporal e independiente del CLCr (no superar los 10 MUI)
- D mantenimiento (a las 24h) en función del CLCr

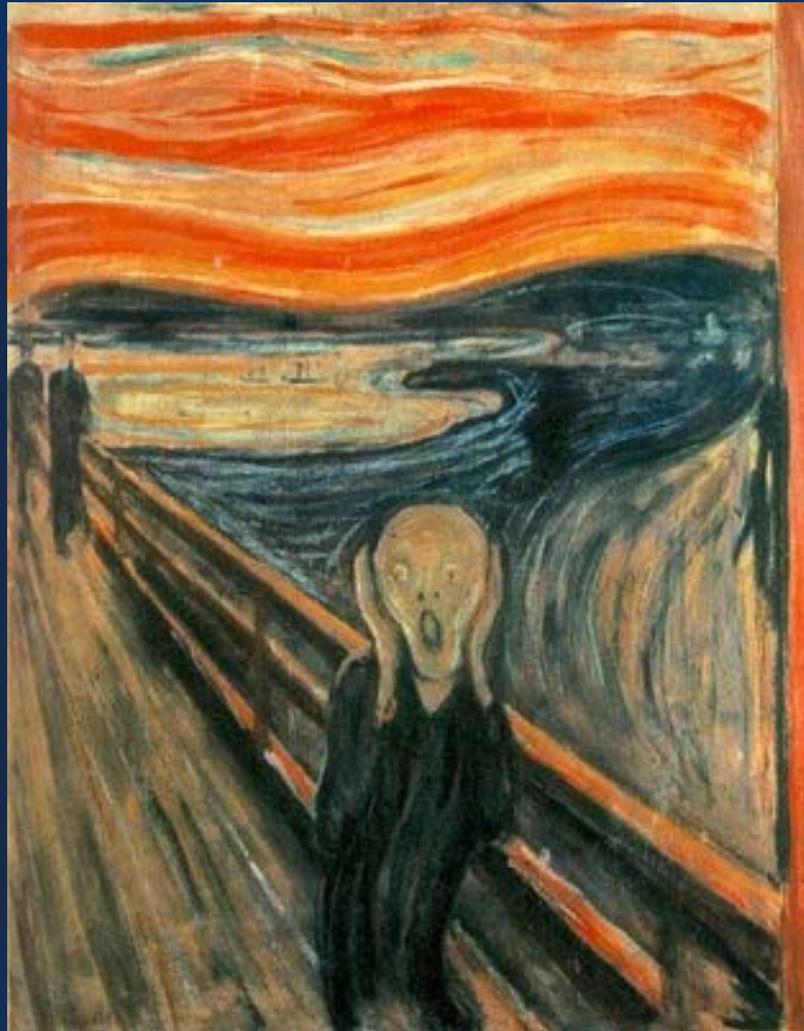
Colistina – Algoritmo de D CMS en críticos

El cálculo de D se basa en una concentración de colistina promedio deseada (*conc. average target*) desconocida

No recomendable usar el algoritmo en pacientes con ClCr >70ml/min debido a que las D de CMS calculadas excederían las D máximas recomendadas. ¿Nefrotoxicidad?

Con las D máximas recomendadas por ficha técnica es poco probable alcanzar conc. colistina óptimas en pacientes con FR normal o ligeramente reducida.

Colistina debe usarse en biterapia en pacientes con FR normal o ligeramente reducida o en cepas con CMI >0,5mcg/ml).



¿Qué falta todavía por investigar?



Preguntas por resolver

¿Cuáles son los niveles terapéuticos u óptimos de colistina?

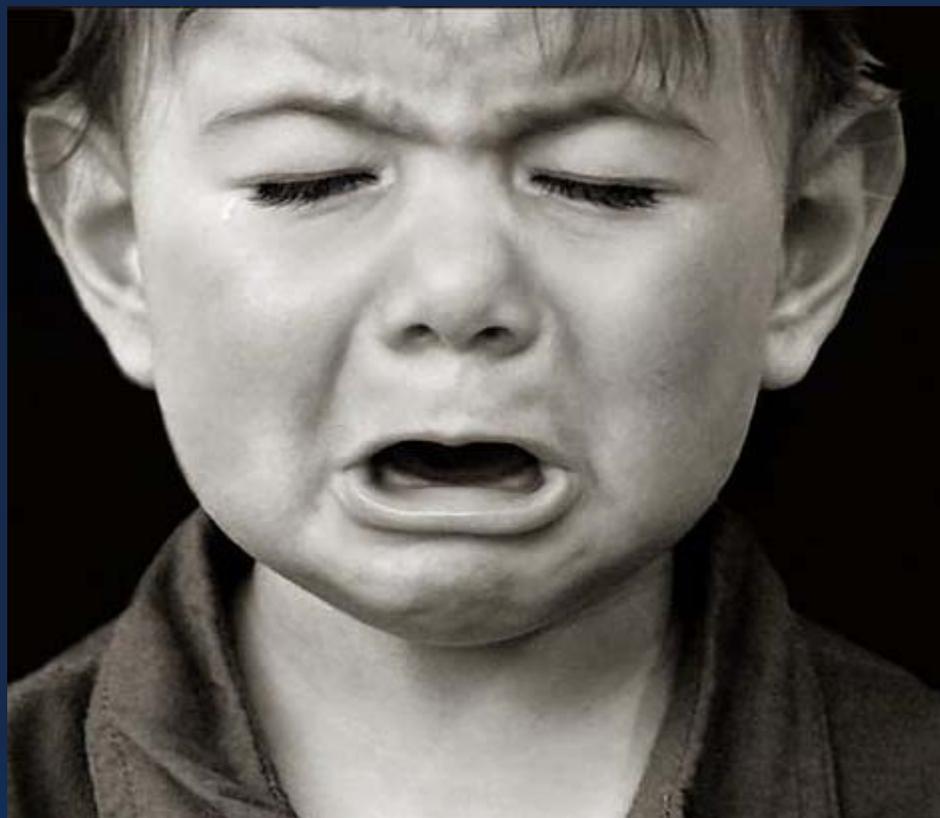
¿ Es más eficaz la administración de dosis superiores de CMS a intervalos más extendidos? ¿Es menos tóxico?

¿ Qué factores interindividuales pueden afectar al proceso de hidrólisis de CMS a colistina?

¿Cuál es realmente su neuro- y nefrotoxicidad?

¿Cuáles son los valores óptimos del mejor índice PK/PD de colistina?

¿Qué niveles se alcanzan en el lugar de la infección (pulmón, orina u otros tejidos)?





EC en marcha

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Home](#) [Search](#) [Study Topics](#)

[List Results](#)

[Refine Search](#)

[Results by Topic](#)

[Results on Map](#)

[Search Details](#)

Found 19 studies with search of: **colistin**

[Hide studies that are not seeking new volunteers.](#)

[Hide studies with unknown recruitment status.](#)

[+ Display](#)

Rank	Status	Study
1	Unknown †	Intravenous Colistin Versus Intravenous Colistin Plus Nebulized Colistin in VAP Due MDR Acinetobacter Baumannii Conditions: Cross Infection; Pneumonia, Bacterial Interventions: Drug: Colistin; Drug: Colistin and saline solution
2	Not yet recruiting	Trial of Colistin Versus Meropenem in Ventilator-associated Pneumonia (VAP) (CR-GNB) Condition: Ventilator-associated Bacterial Pneumonia Interventions: Drug: Colistin; Drug: Meropenem
3	Recruiting	Colistin Versus Colistin Plus Fosfomycin for Infections Caused by MDR Acinetobacter Baumannii Condition: Drug Safety Interventions: Drug: colistin; Drug: colistin plus fosfomycin
4	Completed	Renal Impairment Associated With Colistin Levels Condition: Sepsis Interventions: Drug: Polymyxin E (Colistin); Drug: Non-nephrotoxic antibiotics
5	Recruiting	Colistin Plus Rifampicin in MDR P. Aeruginosa and A. Baumanii Condition: Drug Safety Interventions: Drug: Colistin; Drug: Colistin plus Rifampicin

