UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

“Evaluación de eficacia y seguridad de Colistin en pacientes hospitalizados en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública: Un estudio retrospectivo.”

HOSPITAL DE URGENCIA DE ASISTENCIA PUBLICA

NICOLÁS MATIAS ACEVEDO BASTIAS

Seminario para optar al Título de Químico Farmacéutico

Q.F. Andrés Llanos
Director

Q.F. Alejandra Cifuentes
Codirectora

Santiago, noviembre 2023

UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

"Evaluación de eficacia y seguridad de Colistin en pacientes hospitalizados en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública: Un estudio retrospectivo."

NICOLÁS MATIAS ACEVEDO BASTIAS

COMISIÓN CORRECTORA:

Profesor (a) Corrector: Q.F. Andreia Villaroel Do Nascimento

Profesor(a) Corrector: Q.F. Mario Rodríguez Pérez

Santiago, noviembre 2023

COMISIÓN CORRECTORA

Andreia Villaroel Do Nascimento

- Químico Farmacéutico, Universidad Andrés Bello
- Magister en Docencia para la Educación Superior, Universidad Andrés Bello
- Profesora Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica I, Universidad Andrés Bello
- Tutora Internado Farmacéutico Clínico, UCI, Hospital El Pino.

Mario Rodríguez Pérez

- Químico Farmacéutico Universidad Andrés Bello
- Diplomado Farmacia Clínica y Atención farmacéutica Universidad de Chile
- Diplomado Infecciones en paciente crítico, Universidad Católica de Chile
- Subjefe Unidad de Farmacia Clínica Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP)
- Farmacéutico Clínico Urgencia HUAP
- Profesor Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica I y II
- Profesor Internado Farmacia Clínica

DIRECTOR

Andrés Llanos Prieto

- Químico Farmacéutico Universidad Andrés Bello
- Magister en Farmacocinética Clínica e individualización posológica, Universidad Miguel Hernández, Elche, España
- Diplomado en Paciente Crítico, P. Universidad Católica de Chile
- Jefe de la Unidad de Farmacia Clínica Hospital de Urgencia Asistencia Pública
- Profesor Farmacovigilancia y Educación en Salud
- Profesor Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica

CODIRECTORA

Alejandra Cifuentes González

- Química Farmacéutica Universidad Andrés Bello

- Candidata a Diplomado en Infecciones del paciente crítico, Pontificia Universidad Católica de Chile
- Candidata a MSc Advanced Clinical Pharmacy, Queen's University Belfast
- Profesora de Farmacia Clínica, Farmacología Humana II, Integrador II Atención Clínica y Farmacéutica, Internado Clínico, Universidad Andrés Bello
- Química Farmacéutica Clínica, Unidad de Paciente Crítico Hospital de Urgencia Asistencia Pública

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN 1

1.- INTRODUCCIÓN 2

1.1 Mecanismos de resistencia a antimicrobianos 4

1.2 Resistencia a carbapenémicos en bacilos gramnegativo/enterobacterias 5

1.3 Colistin y las polimixinas 9

1.4. Propiedades físicas y químicas del Colistin 9

1.5. Dosificación de Colistin 11

1.6. Mecanismo de acción de colistin 13

1.7. Falla renal aguda y enfermedad renal crónica 14

1.8. Nefrotoxicidad por Colistin 17

1.9. Puntos de corte CIM sensibilidad a colistin 18

Hospital de Urgencia de Asistencia Pública (HUAP) 18

2.- OBJETIVOS 20

2.1. OBJETIVO GENERAL 21

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS 21

3.- METODOLOGÍA 22

3.1. Diseño y tipo de estudio 23

3.2. Población 23

3.3. Criterios de inclusión y exclusión 23

3.3.1. Criterios de inclusión 23

3.3.2. Criterios de exclusión 23

3.4.Tamaño muestral 23

3.5.Variables del estudio 24

3.6. Instrumentos 27

3.7. Procedimiento 27
3.7.1. Búsqueda bibliográfica 27
3.7.2. Solicitud de Base de datos anonimizada a la Unidad de Farmacia Clínica 28
3.7.3. Análisis de la base de datos 28
3.8. Análisis estadístico 28
3.9. Análisis ético 28
4.- RESULTADOS 30
4.1.Caracterización de la población de pacientes 31
4.2. Regímenes de dosificación de colistin y otros antimicrobianos 34
4.3. Mortalidad 35
4.4. Seguridad, Falla renal aguda asociada a colistin 42
4.5. Mecanismos de resistencia y microbiología 46
5.- DISCUSIÓN 53
6.- CONCLUSIONES 65
7.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 67

INDICE DE TABLAS

Págs.

Tabla 1: Clasificación de Ambler de Carbapenemasas 7
Tabla 2:Características Fisicoquímicas de Colistimetato de sodio (CMS) 10
Tabla 3: Conversión de dosis de Colistimetato de Sodio. 11
Tabla 4: Ajuste de la dosis de Colistimetato de Sodio según función renal. 12
Tabla 5: Severidad de la lesión renal aguda según KDIGO 16
Tabla 6: Puntos de corte CIM susceptibilidad Colistin EUCAST 2021 18
Tabla 7: Variables cuantitativas y cualitativas 24
Tabla 8: Características de los pacientes. 31
Tabla 9: Distribución de los pacientes según Unidad de Paciente Critico 31
Tabla 10: Estadística descriptiva para la edad de los pacientes 31
Tabla 11: Comorbilidades de los pacientes 32
Tabla 12: Estadística descriptiva para la estancia hospitalaria 33
Tabla 13: Estadística descriptiva para la creatinina basal 33
Tabla 14: Estadística descriptiva para el débito urinario 33
Tabla 15: Estadística descriptiva para la función renal basal 34
Tabla 16: Régimen de dosificación de CMS 34
Tabla 17: Estadística descriptiva para la duración del tratamiento con Colistin 34
Tabla 18: Mortalidad a 14 y 30 días 36
Tabla 19: Cantidad de fallecidos a los 14 días según UPC 36
Tabla 20: Cantidad de pacientes fallecidos a los 30 días según UPC 36
Tabla 21: Sexo de los pacientes fallecido a los 14 dias 38
Tabla 22: Tasa de mortalidad general a los 14 dias según sexo 38
Tabla 23: Sexo de los pacientes fallecidos a los 30 dias 38
Tabla 24: Tasa de mortalidad general a los 30 dias según sexo 38
Tabla 25: Porcentaje de pacientes fallecidos a los 14 dias en relación con el microorganismo aislado. 39
Tabla 26: Tasa de mortalidad general a los 14 dias según patógeno aislado 39

Tabla 27: Cantidad de pacientes fallecidos a los 30 días según microbiología aislada 39
Tabla 28: Tasa de mortalidad general a los 30 dias según patógeno aislado 40
Tabla 29: Tipo de Infecciones 40
Tabla 30: Cantidad de pacientes fallecidos a los 14 días según infecciones 41
Tabla 31: Tasa de mortalidad general a los 14 dias según tipo de infección 41
Tabla 32: Cantidad de pacientes fallecidos a los 30 días según infecciones 42
Tabla 33: Tasa de mortalidad general a los 30 dias según tipo de infección 42
Tabla 34: Eventos adversos renales asociados a Colistin 43
Tabla 35: Días de instauración del AKI 43
Tabla 36: Estadística descriptiva para la duración del AKI 43
Tabla 37: Severidad de la lesión renal aguda según KDIGO 44
Tabla 38: Falla renal aguda según genero 46
Tabla 39: Tasa de lesión renal aguda asociada a Colistin según sexo 46
Tabla 40: Mecanismos de resistencias 46
Tabla 41: Tipos de enzimas identificadas 47
Tabla 42: Susceptibilidad de las cepas según CIM 49

INDICE DE FIGURAS

Págs.

Figura 1: Betalactamasas de espectro extendido en Enterobacteriaceae..... 8
Figura 2: Estructura química de Polimixina B y Colistin 10
Figura 3: Mecanismo de acción bactericida Colistin..... 14
Figura 4: Clasificación de la ERC según la TFG y Albuminuria..... 17

INDICE DE GRAFICOS

Págs.

Gráfico 1: Antibióticos concomitantes a colistin..... 35
Gráfico 2: Grupo de pacientes fallecidos a los 14 días con y sin AKI 37
Gráfico 3: Grupo de pacientes fallecidos a los 30 días con y sin AKI 37
Gráfico 4: Ajuste de Colistin por función renal..... 44
Gráfico 5: Pacientes que requirieron Diálisis..... 45
Gráfico 6: Proporción de pacientes con AKI KDIGO III en diálisis..... 45
Gráfico 7: Cepas que portaban carbapenemasa KPC 47
Gráfico 8: Cepas que portaban gen NDM 48
Gráfico 9: Cepas que portaban VIM 48
Gráfico 10: Cepas con mecanismos no enzimáticos..... 49
Gráfico 11: Susceptibilidad de cepas de K. pneumoniae 50
Gráfico 12: Susceptibilidad de cepas de P. aeruginosa 50
Gráfico 13: Susceptibilidad de cepas de C. freundii 51
Gráfico 14:Susceptibilidad de cepas de E. coli..... 51
Gráfico 15: Tipos de cultivos positivos 52

RESUMEN

En las últimas décadas ha existido un aumento alarmante en la prevalencia de bacilos gramnegativo y enterobacterias resistentes a carbapenémicos, los cuales han causado infecciones asociadas a la atención en salud que han originado una amplia resistencia a antibióticos de reserva como lo son los carbapenémicos, aumentando el riesgo de mortalidad de los pacientes. Por lo tanto, ha surgido la necesidad de utilizar antibióticos antiguos que aún mantienen espectro de actividad frente a estos microorganismos a pesar de su alta incidencia de nefrotoxicidad, como es el caso de Colistin.

El objetivo de este estudio es revisar la eficacia y seguridad del uso de Colistin en pacientes hospitalizados por infecciones multirresistentes. Para tales efectos, se llevará a cabo un estudio de tipo cuantitativo, observacional, descriptivo y retrospectivo a partir de una base de datos de pacientes que fueron hospitalizados por infecciones multirresistentes en el Hospital de Asistencia de Urgencia publica entre 2021-2022 los cuales utilizaron Colistin.

De 63 pacientes, el 19% falleció a los 14 días y el 24% a los 30 días. El 46% desarrolló nefrotoxicidad asociada a Colistin, siendo el 80% de los fallecidos afectados por eventos adversos renales. La severidad de la lesión renal se clasificó en KDIGO I (52%), II (21%) y III (27%). En relación con la resistencia bacteriana, el 70% de las cepas mostraron resistencia a carbapenémicos mediadas por carbapenemasas (64% KPC, 3% NDM, 3% VIM) y 30% presento mecanismos no enzimáticos.

Colistin, aunque es eficaz contra infecciones multirresistentes, presenta una alta incidencia de nefrotoxicidad, cuestionando su seguridad. Las bacterias gramnegativas y enterobacterias demuestran alta resistencia antimicrobiana, con mecanismos de resistencia enzimáticos y no enzimáticos lo que incrementa la dificultad del tratamiento. Estos resultados destacan la urgencia de encontrar alternativas de tratamiento más seguras.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las infecciones representan una de las principales causas de muerte en países desarrollados; la aparición de nuevas enfermedades infecciosas, resurgimientos de enfermedades que fueron controladas en el pasado y la aparición de enfermedades causadas por organismos con resistencia a los antimicrobianos, son parte de las principales causas de este fenómeno (1). La resistencia bacteriana a los antimicrobianos ha experimentado un aumento significativo en las últimas dos décadas, impulsado por la notable adaptabilidad de las bacterias y por la pandemia de COVID-19, la cual acelero la presencia de resistencia a los antimicrobianos al interior de los hospitales. Los microorganismos son capaces de mutar con rapidez, generando cepas resistentes incluso a antibióticos de reserva, como los carbapenémicos (2). Este fenómeno junto con la disminución en la disponibilidad de nuevos antimicrobianos ha reducido la eficacia de los tratamientos existentes, representando una problemática a nivel mundial (3) (4).

La resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural que se produce cuando bacterias, virus, hongos y parásitos cambian su estructura genética para favorecer su supervivencia frente a las condiciones ambientales. Factores como la insuficiencia en la prevención de infecciones y el sobreuso de antimicrobianos han acelerado este fenómeno (5). Los microorganismos que exhiben resistencia a más de una familia de antimicrobianos son denominados multirresistentes, generando un desafío significativo en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Esta capacidad de resistir diversos antimicrobianos disminuye las opciones de tratamiento que puedan ser efectivas, incrementando el riesgo de mortalidad asociado a estas infecciones (6-8).

La presencia de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) causadas por patógenos multirresistentes a los antimicrobianos (MDR) no solo puede conducir a tasas elevadas de fracaso terapéutico, sino que también puede ocasionar demoras en el inicio de un tratamiento efectivo, aumentando el riesgo de mortalidad para los pacientes (9). En el año 2019, la *Global Burden of Diseases*

(GBD) estimo que aproximadamente 1,27 millones de muertes a nivel mundial fueron atribuidas a la resistencia antimicrobiana. En relación con los patógenos, los bacilos gramnegativos tales como *A. baumannii y P. aeruginosa,* así como las enterobacterias como *E. coli y K. pneumoniae,* destacaron como los principales agentes causantes de infecciones, como las del tracto respiratorio inferior y las del torrente sanguíneo, contribuyendo a 929.000 de los 1,27 millones de muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana a nivel mundial (10).

1.1 Mecanismos de resistencia a antimicrobianos

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos se fundamentan en el principio de plasticidad genética el cual se refiere a la capacidad de un organismo para realizar cambios en sus características en respuesta a señales ambientales. Esto posibilita que los microorganismos al detectar la presencia de moléculas que amenazan su supervivencia desarrollen o adquieran mecanismos que les permitan resistir los efectos de los antibióticos (11). La resistencia puede ser intrínseca o adquirida:

- Resistencia intrínseca: Es un carácter constante de cepas de una misma especie bacteriana, es decir, propio de cada familia, especie o grupo bacteriano. Se caracteriza por ser un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación a la dosis del antibiótico o a la exposición previa a este (12-14). Un ejemplo de resistencia natural son las mutaciones cromosómicas, que resultan en un aumento de enzimas inactivadoras de antibióticos o la amplificación de la expresión de bombas de expulsión (19).
- Resistencia adquirida: Es un rasgo que está en función directa de la variabilidad genética bacteriana a partir de la influencia que ejerce el entorno o ambiente (p. ej., la exposición al antimicrobiano) sobre la prevalencia de ciertos rasgos genéticos, favoreciendo la supervivencia y proliferación de cepas resistentes (12-14). La transferencia horizontal de genes (THG) es un mecanismo mediante el cual las bacterias pueden

intercambiar material genético entre sí, adquiriendo nuevos genes y funciones beneficiosas para la supervivencia (19-21).

Las bacterias tienen la capacidad de desarrollar resistencia a los antibióticos mediante mecanismos enzimáticos, donde enzimas específicas catalizan reacciones bioquímicas que provocan alteraciones en la estructura del antibiótico, disminuyendo así su efectividad. Un ejemplo de estas enzimas son las carbapenemasas, las cuales tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamicos e inclusive algunos inhibidores de betalactamasas como acido clavulánico, sulbactam y tazobactam (15-16). Klebsiella pneumoniae carbapenemasa (KPC) y New Delhi metalo-β-lactamasa (NDM), son algunas de las enzimas producidas por cepas bacterianas que pueden inactivar a los carbapenémicos, comprometiendo así su eficacia (17).

Los mecanismos de resistencia no enzimáticos representan una faceta intrigante de la capacidad adaptativa de los microorganismos frente a los antibióticos. Estos procesos no están vinculados a la producción de enzimas y abarcan estrategias que modifican la permeabilidad de la membrana celular o alteran los sitios de unión de los antimicrobianos (18). Un ejemplo de este tipo de resistencia se observa en las enterobacterias, las cuales mediante mutaciones en los dominios amino terminales de *GyrA* o *ParC*, obstaculizan la afinidad de las fluoroquinolonas a su blanco de acción, concretamente la DNA girasa o Topoisomerasa IV, resultando en una disminución de la efectividad de estos antimicrobianos (18). Este tipo de mecanismos no enzimáticos revela la complejidad de las estrategias evolutivas adoptadas por los microorganismos para contrarrestar la acción de los antibióticos sin recurrir a la producción de enzimas específicas frente a estos.

1.2 Resistencia a carbapenémicos en bacilos gramnegativo/enterobacterias

Los bacilos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y las enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, son las principales bacterias causantes de infecciones asociadas a la hospitalización (IAAS) siendo categorizados como patógenos prioritarios según la

Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuanto al desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento (22). En efecto, son causantes de al menos un 40% de las IAAS, especialmente las adquiridas en unidades de alta complejidad como la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (22-23). Por otra parte, estas bacterias se caracterizan por presentar una alta resistencia frente a los carbapenémicos debido a la expresión tanto de mecanismos enzimáticos (p. ej., Carbapanemasas) como no enzimáticos (p. ej., bombas de eflujo, limitación de la captura de antibióticos), los cuales incrementan su resistencia (20).

Las carbapenamasas son enzimas que hidrolizan a un amplio espectro de antimicrobianos betalactamicos incluyendo a los carbapenémicos. Estas enzimas son clasificadas en carbapenemasas de Ambler Clase A, Metalo-betalactamasas de Ambler Clase B, y Oxacilinasas de Ambler Clase D. Las de clases A y D son denominadas serinocarbapenemasas, debido a que poseen un residuo de serina en su sitio activo. Por otra parte, las de clase B se denominan metalo-β-lactamasas, ya que poseen iones de zinc como cofactores enzimáticos en su sitio activo (24) (25) (Tabla 1).

Las serinocarbapenemasas de clase A como la carbapenemasa de Klebsiella pneumoniae (KPC), la beta-lactamasa hidrolizante de Imipinem (IMI) y la no-metalo-beta-lactamasa carbapenemasa (NMC), poseen resistencia a las penicilinas, carbapenémicos, cefalosporinas, cefamicinas (Ceftazidima y Cefepime) y monobactamicos (Aztreonam), sin embargo, pueden ser inhibidas por ácido boronico y avibactam. Entre las metalo-β-lactamasas, destaca Nueva Delhi (NDM), metalo-β-lactamasa mediada por el integrón de Verona (VIM) e Imipenamasa (IMP). Estas enzimas poseen actividad contra penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, sin embargo, son sensibles a monobactamicos (como Aztreonam) y pueden ser inhibidas por quelantes de metales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y el ácido dipicolínico. Por último, en las de clase D destaca la Oxacilinasa-48 (OXA-48), activas contra penicilinas, carbapenémicos, oxacilina y cloxacilina (26-28) (Tabla 1) (Figura 1). En raras ocasiones las enzimas betalactamasas se presentan como los únicos mecanismos de resistencia, ya que

la resistencia bacteriana a menudo implica una interacción compleja de diversos mecanismos, incluyendo la presencia de otras betalactamasas que contribuyen a la adaptabilidad de las bacterias frente a la exposición a los antimicrobianos.

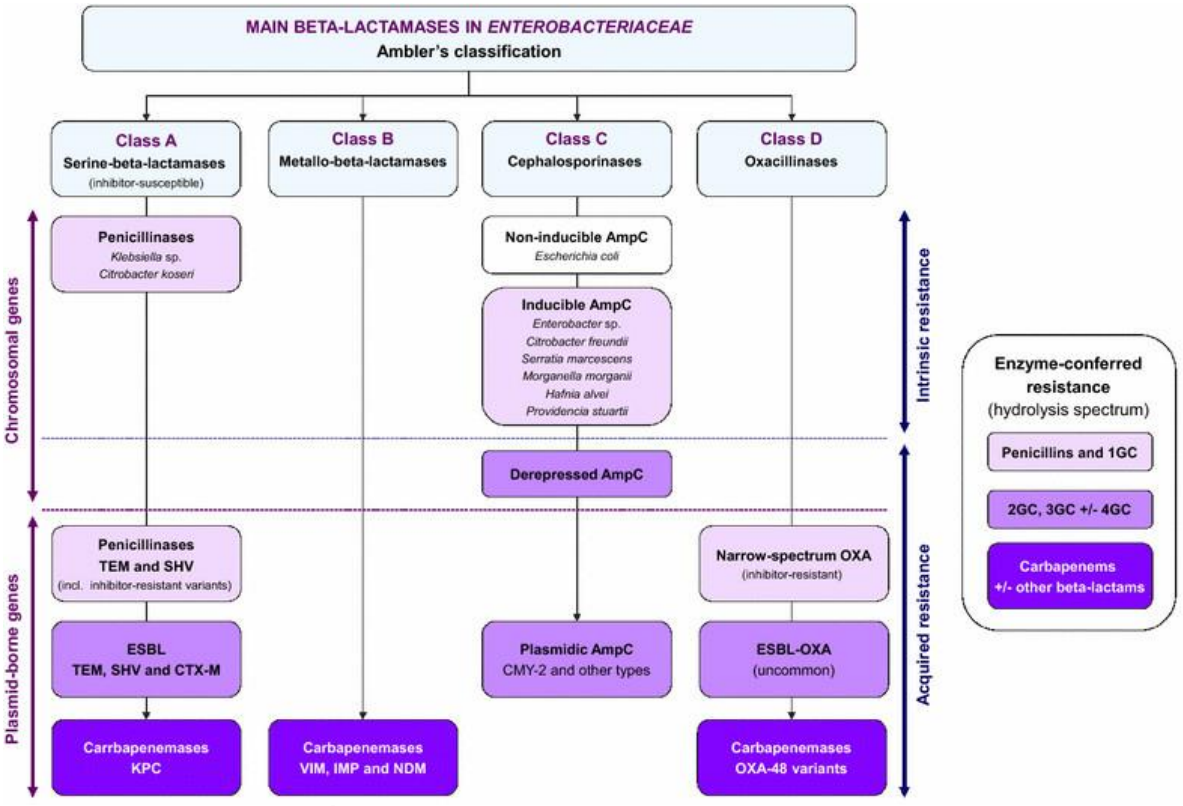
Tabla 1: Clasificación de Ambler de Carbapenemasas

Carbapenemasa/Clase	**Espectro de actividad**	**Sensibles contra**
Serinocarbapenemasas (Clase A) ● KPC ● IMI	● Penicilinas ● Cefalosporinas ● Carbapenémicos	● Ceftazidima-Avibactam ● Cefidericol ● Imipenem-cilastatina-relebactam ● Meropenem-vaborbactam.
Métalo-β-lactamasas (Clase B) ● NDM ● VIM ● IMP	● Penicilinas ● Cefalosporinas ● Carbapenémicos	● Ceftazidima-Avibactam + Aztreonam. ● Aztreonam (cuestionable, debido a que el patógeno puede portar otras carbapenemasas) ● Cefiderocol.
Serinocarbapenemasas (Clase D) ● OXA-48	● Penicilinas ● Carbapenémicos (débil) ● Inhibidores de beta-lactamasas.	● Ceftazidima/Avibactam ● Cefiderocol.

Tabla de elaboración propia a partir de: *Sawa, T.; Kooguchi, K.; Moriyama, K. Molecular Diversity of Extended-Spectrum-Lactamases and Carbapenemases, and Antimicrobial Resistance. J. Intensive Care 2020.*

Abreviaturas: NDM: New Delhi metalo-β-lactamasa; VIM: Metalo-β-lactamasa integrón de Verona; IMP: Imipenemasa; EDTA: acido etilendiaminotetraacético; KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa; IMI: beta-lactamasa activa contra imipenem; OXA-48: Oxacilinasa-48.

Figura 1: Betalactamasas de espectro extendido en *Enterobacteriaceae*



Extraído de: Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. Ann Intensive Care, 2015.

En los bacilos gramnegativo y enterobacterias, es común encontrar cepas que poseen carbapenemasas, siendo KPC, NDM, IMP, VIM y OXA-48 las más

frecuentes. La presencia de estas enzimas ha resultado en un notable aumento en la resistencia a los carbapenémicos, generando un impacto significativo en la tasa de mortalidad y morbilidad de los pacientes debido a la dificultad en el tratamiento de las infecciones causadas por estos patógenos. La complejidad en el tratamiento efectivo ha generado la necesidad de buscar otras alternativas terapéuticas, y en este contexto, colistin es una de las opciones consideradas (27-28).

1.3 Colistin y las polimixinas

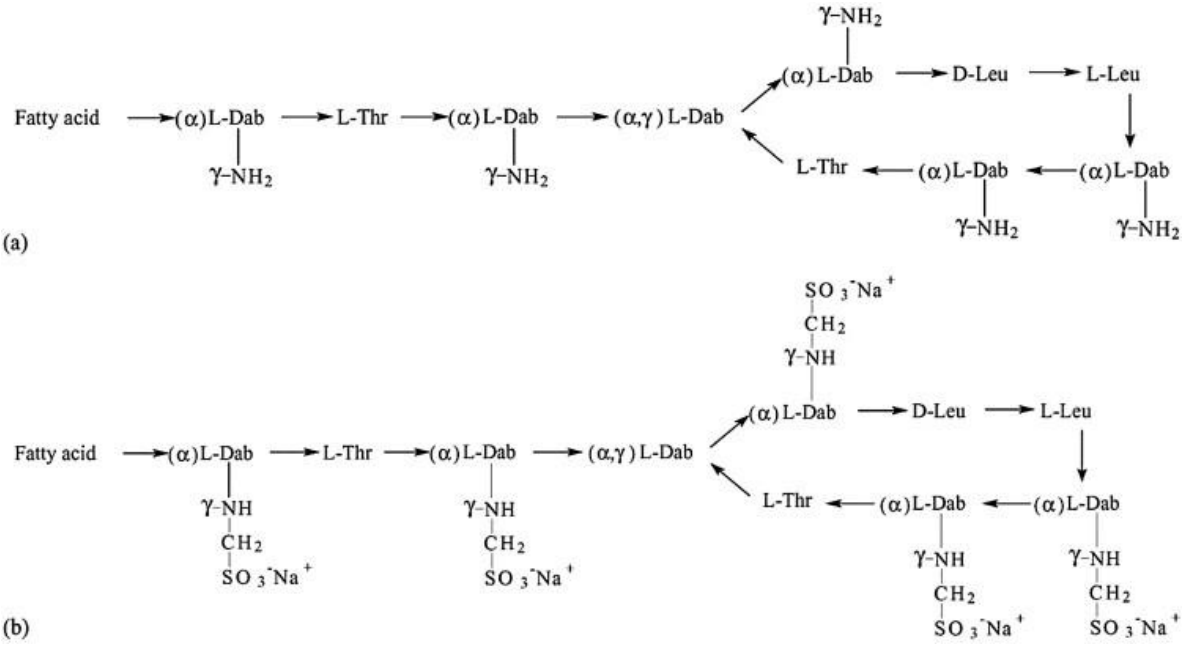
Las polimixinas son una familia de antimicrobianos que incluye cinco compuestos químicamente diferentes (Polimixina A, B, C, D y E); de los cuales solo la Polimixina B y Colistin (Polimixina E) son usados clínicamente (29). Estos antimicrobianos son producidos por una bacteria grampositiva formadora de esporas denominada *Paenibacillus polymyxa* que posee la capacidad de inhibir el crecimiento de bacterias gramnegativo (30). Colistin es un antimicrobiano heptapéptido policationico que posee propiedades anfipáticas y actividad bactericida frente a patógenos gramnegativos, sin embargo, se usó fue desestimado en la década de los 70s debido a las reacciones adversas de nefrotoxicidad y neurotoxicidad, siendo remplazado por los aminoglucósidos (30). No obstante, ante el aumento de las infecciones asociadas a la atención en salud causadas por bacilos gramnegativo y enterobacterias multirresistentes, y la disminución en el desarrollo y/o disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas, Colistin ha comenzado a ser utilizado como un antibiótico de último recurso frente a este complejo escenario (29-30).

1.4. Propiedades físicas y químicas del Colistin

Colistin se compone de un núcleo de heptapeptido cíclico unido a un tripéptido lineal con un extremo N-acilado (30). Su naturaleza hidrofílica se atribuye a las cadenas laterales que contienen grupos amino del ácido L-2,4-diaminobutirico (Dab) y al grupo hidroxilo de la cadena lateral del aminoácido L-treonina (Thr). Por otra parte, su carácter hidrofóbico se debe al ácido graso de 7 a 9 carbonos

presente en el extremo N-terminal del ácido L-2,4-diaminobutirico 1 (Dab 1), que posee un grupo metilo en posición 6, y a la presencia del aminoácido D-leucina (Leu) (31).

Figura 2: Estructura química de Colistin (a) y Colistimetato de sodio (b)



Extraído de: El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). Emerg Microbes Infect. 2020.

Tabla 2:Características Fisicoquímicas de Colistimetato de sodio (CMS)

Formula molecular	**$C_{58}H_{105}N_{16}Na_5O_{28}S_5$ (Colistimetato de sodio)**
Peso molecular	1749,81 g/mol
Log P	-12,1 (Soluble en agua)
Punto de Fusión	200-220°C
pKa	~10
Unión a proteínas plasmáticas	~50%
Equivalencia a Colistina base	1 MIU ~ 33mg CBA 1 MIU ~ 80mg CMS

Abreviaturas: MIU: Millones de unidades internacionales; CBA: Colistin base; CMS: Colistimetato de sodio.

1.5. Dosificación de Colistin

Colistin es administrado como Colistimetato de sodio (CMS), el cual es un profármaco inactivo que es transformado en Colistin a partir de una hidrolisis in vivo (32). Colistimetato de sodio puede ser administrado por vía intravenosa, intramuscular o por vía inhalatoria (32). Por otra parte, existen diferencias en relación con la expresión de la potencia de colistin, ya que en Estados Unidos es expresado como miligramos de la droga activa de colistin (mg de CBA), mientras que en la Unión Europea es expresado en unidades internacionales de CMS (UI) (33). Estas diferencias en cuanto a la expresión de potencias han originado a errores de medicación, por lo que existe una tabla de equivalencias para facilitar la dosificación (33) (34) (Tabla 3).

En el caso de nuestro país, en el año 2015 se dictamino el cambio de rotulación para las presentaciones de colistin a UI (35). Las presentaciones que existen en nuestro país de colistin como Colistimetato de sodio son; Colomycin®, Colent®, Colistina Richet® y Dicupal®, los cuales vienen expresados en MUI, MUI, mg de CBA y mg de CBA, respectivamente (35). En relación con las pautas recomendadas a nivel internacional para Colistin, estas son en base al modelo PK/PD de área bajo la curva concentración-tiempo sobre la CIM ($AUC_{(0\text{-}24\ horas)}$/CIM), estableciendo un objetivo de concentración en el estado estacionario de 2,0mg/L lo cual permite optimizar el régimen de dosificación para ser activo contra patógenos con concentraciones mínima inhibitorias ≤2,0 mg/L (35-37).

Tabla 3: Conversión de dosis de Colistimetato de Sodio.

Tabla 1. Tabla de conversión

UI	CMS (mg)	CBA (mg)
12.500	1	0,4
150.000	12	5
1.000.000	80	34
3.000.000	240	100
4.500.000	360	150
9.000.000	720	300

Potencia CMS = 12.500 UI/mg. Potencia CBA = 30.000 UI/mg. UI: unidades internacionales; CMS: colistimetato de sodio; CBA: colistín base activa; mg: miligramos[12,14,27].

Extraído de: Rosales R, Rojas L, Zamora F, Izquierdo G, Benavides C, González C. Desafío en la dosificación de Colistin: Actualización de las recomendaciones disponibles. Revista Chilena de Infectología, 2018.

En relación con los objetivos de concentración en el estado estacionario, la Guía internacional de Consenso de las Polimixinas, recomienda administrar una dosis de carga de 9 MIU (~300mg de CBA) en infusión de 30 a 60 minutos, y luego posterior a 12-24 horas iniciar una dosis de mantención de 9-10,9 MIU diarias (~300-360mg de CBA) en infusión de 30-60 minutos divido en 2-3 dosis, ajustado de manera individualizada por función renal (Tabla 4) (34-35).

Tabla 4: Ajuste de la dosis de Colistimetato de Sodio según función renal.

Creatinine clearance, mL/minute[b]	Daily dose of CMS for plasma colistin $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L[c]	
	mg CBA/day	Million IU/day
0	130	3.95
5 to < 10	145	4.40
10 to < 20	160	4.85
20 to < 30	175	5.30
30 to < 40	195	5.90
40 to < 50	220	6.65
50 to < 60	245	7.40
60 to < 70	275	8.35
70 to < 80	300	9.00
80 to < 90	340	10.3
≥ 90	360	10.9

Extraído de: Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy, 2019.

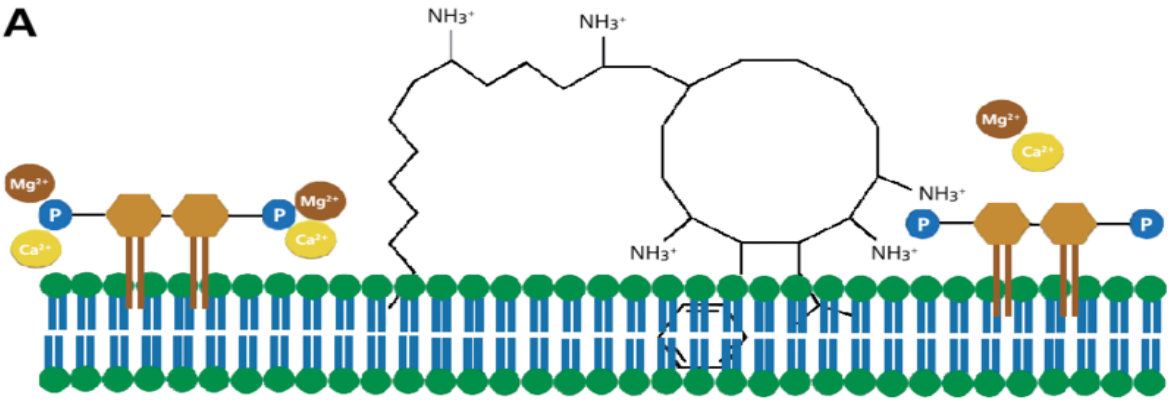
1.6. Mecanismo de acción de colistin

Para lograr entender el mecanismo de acción de colistin, se debe conocer la composición de la membrana externa de las bacterias gramnegativo. La membrana externa está compuesta por fosfolípido, proteínas y lipopolisacárido (LPS), el cual se compone a su vez de 3 regiones, entre las que se incluye el lípido A (39). El lípido A constituye una región altamente hidrofóbica, compuesta principalmente por cadenas saturadas adyacentes estabilizadas por fuerzas de Van der Waals, junto con cationes divalentes de calcio y magnesio, además de

grupos fosfatos. Estos elementos confieren a la membrana una función de barrera, gracias a la alta carga repulsiva generada por la carga aniónica. (31) (39).

Colistin posee diversos mecanismos que podrían explicar su actividad bactericida, entre los cuales destaca la actividad anti-endotoxina, vía de contacto vesícula-vesícula, vía de muerte del radical hidroxilo, inhibición de las enzimas respiratorias, y captación auto promovida (40). Respecto a la captación auto promovida, inicialmente ocurre una interacción electrostática entre los residuos catiónicos del ácido diaminobutirico (Dab) presente en colistin y los grupos de fosfato presentes en el lípido A (29-31). Luego, colistin desplaza competitivamente los cationes divalentes de calcio y magnesio desde los grupos fosfato, provocando una desestabilización de las moléculas del lipopolisacárido (LPS), favoreciendo la entrada de colistin y que este pueda insertar su cola de ácido graso y los aminoácidos en posición 6 y 7 en la membrana externa (29)(39). Este fenómeno aumenta la permeabilidad de la membrana, provocando la fuga del contenido periplásmico y citoplasmático lo que en conjunto con la inestabilidad de la membrana, provoca finalmente la destrucción celular (29) (39-40) (Figura 3).

Figura 3: Mecanismo de acción bactericida Colistin



1.7. Falla renal aguda y enfermedad renal crónica

El riñón cumple diversas funciones ya sea la producción y procesamiento de ciertas hormonas como la eritropoyetina, eliminación de desechos nitrogenados;

mantención del equilibrio de líquidos, electrolitos, regulación acido-base y minerales a través de la producción de calcitriol y vitamina D (41). La velocidad de filtración glomerular mide el aclaramiento o clearance de una sustancia, entendiendo este concepto como el volumen de plasma depurado por unidad de tiempo (ml/min) siendo su valor normal aproximadamente entre 120-130 ml/min hasta los 40 años (según la sustancia, ya que no es un valor estándar), edad a partir de la cual comienza a disminuir gradualmente por año (42). Además, la tasa de filtrado glomerular no puede medirse directamente, sino que se utilizan formulas estandarizadas utilizando sustancias endógenas o exógenas (de mayor costo) con baja unión a proteínas plasmáticas y eliminación renal como la creatinina y la cistatina C, respectivamente (41) (42).

La creatinina sérica es un producto de desecho metabólico del musculo esquelético que se filtra libremente a nivel glomerular y no se reabsorbe a nivel tubular. Sin embargo, presenta limitaciones debido a que depende de la masa muscular, la ingesta proteica, el ejercicio y el uso de medicamentos, lo que origina una relación exponencial con la velocidad de filtrado glomerular, es decir que, pequeñas variaciones en dichos factores pudieran provocar una sobrestimación y/o subestimación de la medición (43).

Según las actualizaciones más recientes de la guía de práctica clínica KDIGO, la insuficiencia renal aguda (AKI) se define como cambios en la función renal, especialmente en la creatinina sérica y en la producción de orina dentro de las 48 horas o 7 días, alterando de forma brusca la homeostasis del organismo, disminuyendo la capacidad que poseen los riñones de eliminar productos nitrogenados de desechos y alterando el equilibrio hidroelectrolítico (44). Generalmente se presenta en horas o días y la elevación por encima del basal de la creatinina sérica y de la urea (nitrógeno ureico) permite consolidar el diagnostico de daño renal (45) (46). Además, KDIGO sugiere algunos de los siguientes criterios funcionales para la falla renal aguda:

- Aumento de la creatinina sérica basal $\geq 0{,}3 \frac{mg}{dL} dentro\ de\ 48\ horas\ o$

- Aumento en un 50% de la creatinina basal dentro de 7 días o
- Volumen de orina <0,5ml/kg/hora por 6 horas.

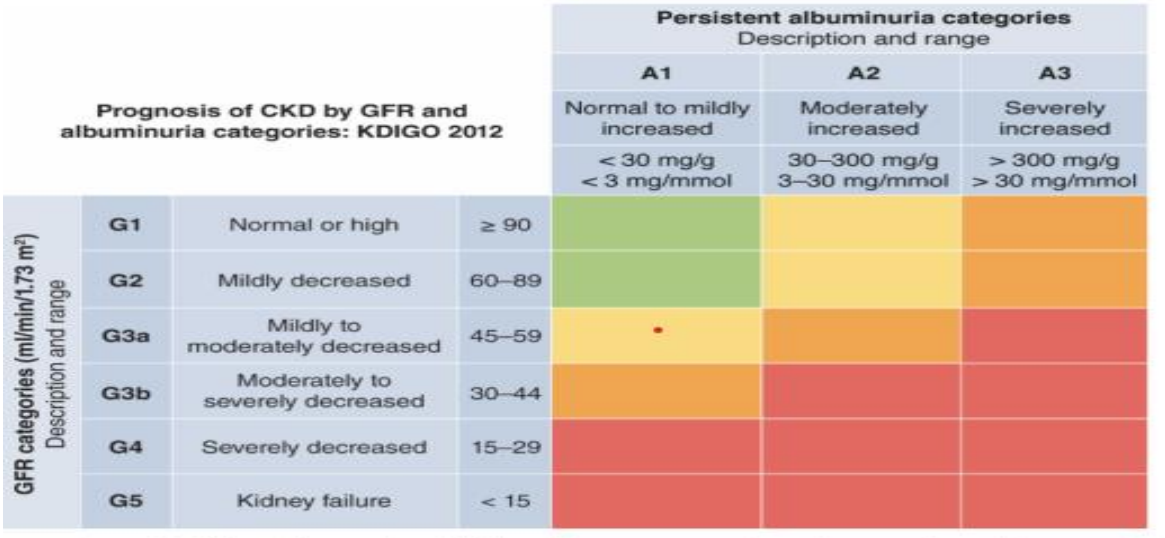
A su vez, esto permite también en presencia de la falla renal aguda, evaluar la severidad de esta tal como se describe en la tabla 5.

Tabla 5: Severidad de la lesión renal aguda según KDIGO

Etapa	Creatininemia	Diuresis
1	Aumento de 1,5 a 1,9 veces el basal (dentro de 7 días previos) o aumento de ≥0,3 mg/dL (en 48 horas)	<0,5 ml/kg/hora por 6 a 12 horas
2	Aumento de 2 a 2,9 veces el basal	<0,5 ml/kg/hora por ≥12 horas
3	Aumento mayor de 3 veces el basal o Creatininemia >4 mg/dL o inicio de terapia de sustitución renal o VFG <35 mL/min por 1,73 m^2	<0,3 ml/kg/hora por ≥24 horas o anuria por ≥12 horas

Respecto a la Enfermedad renal crónica, es definido según KDIGO como la presencia de anomalías estructurales o funcionales a nivel renal presentes por un periodo mayor a 3 meses evidenciada por la presencia de Albuminuria (albumina en orina ≥ 30mg/g) y un descenso crónico de la TFG menor a 60ml/min (47). En la figura 4 puede observarse la clasificación de la enfermedad renal crónica en categorías desde G1 a G5 según la velocidad de filtrado glomerular y la albuminuria (47).

Figura 4: Clasificación de la ERC según la TFG y Albuminuria



Abreviaturas: ERC: Enfermedad renal crónica; TFG: Tasa de filtración glomerular.

1.8. Nefrotoxicidad por Colistin

Los efectos adversos de colistin incluyen la neurotoxicidad y nefrotoxicidad, siendo este último el más común y que ha originado limitaciones en su uso clínico. Se ha descrito que la nefrotoxicidad es dosis dependiente y puede ser reversible, aunque no es infrecuente que en ciertos casos el daño renal progrese hasta ser permanente (48) (49). Entre sus manifestaciones clínicas más frecuentes, se incluye una disminución del clearence de creatinina y oliguria (debito urinario <0,5ml/kg/hora) (48). La tasa de nefrotoxicidad por colistin fluctúa entre 0% hasta un 53,5% según el tipo de estudio y la definición de falla renal aguda, ya sea por criterios RIFLE o KDIGO (50-51). La nefrotoxicidad por colistin se presenta de manera precoz, siendo reportada desde los primeros 5 días de tratamiento hasta la segunda semana de tratamiento (52).

Para comprender el mecanismo fisiopatológico de la nefrotoxicidad por colistin hay que saber que este es eliminado principalmente por vía renal en donde sufre hasta un 80% de reabsorción tubular (48). Se ha planteado que la nefrotoxicidad por colistin se desarrolla por un mecanismo de acción similar a su actividad bactericida, Es decir, colistin tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad de

las células epiteliales tubulares, permitiendo la entrada de diversas moléculas entre las cuales destacan cationes, aniones y agua principalmente, provocando una necrosis tubular aguda (48) (53).

1.9. Puntos de corte CIM sensibilidad a colistin

Colistin posee un modelo PK/PD in vitro de área bajo la curva sobre la concentración mínima inhibitoria (AUC/CIM) el cual es el modelo PKPD que mejor describe la actividad bactericida de colistin y permite optimizar las pautas de dosificación para lograr que las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario estén por sobre la CIM (34) (35). Estos puntos de corte para colistin son recomendados por la EUCAST para Acinetobacter spp, Pseudomonas spp y Enterobacterias como K. pneumoniae (Tabla 6) (54)

Tabla 6: Puntos de corte CIM susceptibilidad Colistin EUCAST 2021

Tab	Current listing Breakpoint Tables v11.0		Proposed listing Breakpoint Tables 12.0	
	S ≤	R >	S ≤	R >
Enterobacterales	2	2	(2)	(2)
Pseudomonas spp.*	2	2	(4)	(4)
Acinetobacter spp.	2	2	(2)	(2)

* Note: increase of breakpoint from 2 to 4 mg/L is already approved

Hospital de Urgencia de Asistencia Pública (HUAP)

El Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP) se encuentra ubicado en Avenida Curicó 345, Comuna de Santiago en la Región Metropolitana. Es un establecimiento de alta complejidad y representa el principal centro de atención de urgencias médicas de adultos, siendo el punto de derivación nacional del sistema público de salud para pacientes politraumatizados y referente nacional de gran quemado. Según el Servicio de Salud Metropolitano Central (SSMC), abarca las comunas de Santiago, Maipú, Estación Central y Cerrillos y otras comunas que no son pertenecientes al SSMC como Recolecta, Pudahuel, Quinta Normal, Conchalí,

entre otras. En el año 2022 hubieron 118.138 consulta de urgencia, de las cuales 72.004 (61%) fue por consultas generales, 9.125 (7,7%) fue por consultas de trauma y 37.009 (31,3%) fue por consultas dentales. Además, en el año 2022 consto con un total de 294 camas y 10.682 egresos hospitalarios, en donde 9.454 pacientes pertenecían a Fonasa. Durante la pandemia, se convirtió en el recinto asistencial del país con la mayor capacidad de camas de alta complejidad a través de la habilitación de nuevas camas en áreas como la urgencia, pabellones y unidades intermedios, entre otras dependencias como el quinto piso que paso de ser una unidad de cuidados intermedios a una unidad que albergo pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMI). Además, la población de nuestro estudio que estuvo hospitalizada entre 2021 y 2022, fue una población de pacientes críticos que ingresaron por un cuadro de COVID-19 severo, además de que provenían de diversos hospitales. Esto significó un aumento en la resistencia antimicrobiana por patógenos multirresistentes, lo cual llevo a un aumento en la utilización de antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos. Sin embargo, estos patógenos presentaban una alta resistencia a dichos antibióticos debido a la presencia de mecanismos de resistencia enzimáticos y no enzimáticos que redujeron la efectividad de las alternativas terapéuticas. Por consiguiente, se creó la necesidad de utilizar otros antibióticos, como Colistin, el cual es un antibiótico que tiene un espectro de acción contra bacilos gramnegativos y enterobacterias multirresistentes, sin embargo, presenta alta tasas de nefrotoxicidad, lo cual limita uso en la practica clínica.

OBJETIVOS

2.- OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el uso de Colistin respecto a su eficacia y seguridad en pacientes hospitalizados por infecciones multirresistentes en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública entre 2021-2022

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Caracterizar los mecanismos de resistencia de bacilos gramnegativo y enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
2. Determinar la mortalidad de los pacientes que cursan con una infección producida por Bacilos Gramnegativos y Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
3. Determinar la incidencia de lesión renal aguda en pacientes usuarios de colistin.

METODOLOGÍA

3.-METODOLOGÍA

3.1. Diseño y tipo de estudio

El presente estudio fue de tipo cuantitativo, observacional, descriptivo y retrospectivo.

3.2. Población

La población del estudio comprendió a pacientes hospitalizados en la Unidad de Pacientes críticos (UPC) del Hospital de Urgencia de Asistencia Pública durante 2021 y 2022, que cursaron una infección por bacterias multirresistentes y que fueron tratados con colistin.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

3.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en la unidad de pacientes críticos (UPC QUINTO, UCI VALECH, UCI QUEMADOS, UCI COVID) que utilizaron colistin.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que ingresaron por un cuadro de COVID-19 severo.
- Pacientes que cursaban con infecciones polimicrobianas.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que utilizaron un tratamiento con colistin por un periodo inferior 48 horas.
- Pacientes que se encontraban en terapia de remplazo renal (TRR) previo al inicio de colistin.
- Pacientes con enfermedad renal crónica etapa IV o V.

3.4.Tamaño muestral

Para realizar el cálculo del tamaño muestral se utilizó un software denominado GRANMO. De esta manera, asumiendo un error alfa del 5%, un error beta del 20%

con un contraste bilateral (2 colas). Si, además, la diferencia a detectar es de al menos de 10 ml/min en la función renal previo y posterior al uso de colistin y considerando una desviación estándar de 20, el número mínimo a estudiar de la base de datos fue de 50 pacientes.

3.5.Variables del estudio

Tabla 7: Variables cuantitativas y cualitativas

Variable	Atributo	Tipo de variable
Sociodemográficas		
Edad	Años	Cuantitativa discreta.
Sexo	Masculino/Femenino	Cualitativa nominal.
Clínicas		
Comorbilidades	Presencia de HTA/DM2 (IR o NIR), Dislipidemia, SCA, IAM, IC, otra.	Cualitativa nominal.
Año de ingreso UPC	2021/2022	Cualitativa nominal.
Unidad de paciente critico	UCI QUEMADOS / UPC QUINTO / UCI COVID / UCI VALECH.	Cualitativa nominal.
Estancia Hospitalaria total	● Días.	Cuantitativa discreta.
Mortalidad a 14 días	● Si/No	Cualitativa nominal.
Mortalidad a 30 días	● Si/No	Cualitativa nominal.

Laboratorio		
Creatinina basal o previo a 48 horas al inicio de colistin.	● mg/dL	Cuantitativa continua
Debito urinario previo a 48 horas al inicio de colistin.	● mililitros (ml)	Cuantitativa continua.
Farmacoterapéuticas		
Duración de tratamiento con colistin.	● Días	Cuantitativa discreta.
Dosis de colistin	● Millones de unidades (MIU)	Cuantitativa continua.
Dosis de carga	● Millones de unidades (MIU)	Cuantitativa continua.
Frecuencia de administración	● Horas	Cuantitativa continua.
Evento adverso renal por uso de Colistin.	● Si/No	Cualitativa nominal.
Tiempo hasta que se presentó el evento adverso renal	● Días	Cuantitativa continua
Duración del evento adverso renal	● Días	Cuantitativa continua.
Severidad de la lesión renal por Colistin.	● AKI etapa 1 Según KDIGO ● AKI etapa 2 Según KDIGO	Cualitativa ordinal.

	● AKI etapa 3 Según KDIGO	
Ajuste de colistin por función renal	● Si/No	Cualitativa nominal.
Requerimiento de TRR	● Si/No	Cualitativa nominal.
Uso de otros antibióticos concomitantes	● Amikacina/Ampicilina-Sulbactam/Vancomicina/Meropenem/Ceftazidima-Avibactam/Imipenem/Tigeciclina /Otro.	Cualitativa nominal.
Microbiológicas		
Tipo de Infección	ITS / ITU Alta o baja/ NAVM/Sepsis, Shock Séptico, otra.	Cualitativa nominal.
Tipo de Enterobacteria/Bacilo Gram negativo aislado.	Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Citrobacter freundii, otra.	Cualitativa nominal.
CIM de Colistin.	● mg/L	Cuantitativa continua.
Mecanismo de resistencia	Enzimático/No enzimático/Ambos	Cualitativa nominal
Tipo de cultivo/muestra	Urocultivo/Hemocultivo/CAET/Liquido pleural/Cultivo tejido/Liquido peritoneal/ otro.	Cualitativa nominal.

Abreviaturas: HTA: Hipertensión arterial; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; IR: Insulino-requiriente; NIR: No insulino-requiriente; SCA: Síndrome coronario agudo; IC: Insuficiencia cardiaca; UCI: Unidad de cuidados intensivos; UPC: Unidad de

Pacientes Críticos; KDIGO: Kidney,disease improving global outcomes; AKI: Falla renal aguda; TRR: Terapia de remplazo renal; ITS: Infección del torrente sanguíneo; ITU: Infección del tracto urinario; NAVM: Neumonía asociada al ventilador mecánico; CAET: Cultivo cuantitativo de aspirado endotraqueal; CIM: Concentración mínima inhibitoria.

3.6. Instrumentos

- Base de datos anonimizada facilitada por la Unidad de Farmacia Clínica del Hospital de Urgencia de Asistencia Pública.
- Microsoft office Excel 2013.
- Microsoft office Word 2013.
- Calculadora de tamaño muestral GRANMO.
- Gestor bibliográfico Zotero.

3.7. Procedimiento

3.7.1. Búsqueda bibliográfica

En la primera fase del estudio, se realizó la búsqueda sistemática de artículos científicos en PubMed, Epistemonikos, The Lancet, Scielo, Elsevier, Google Académico, Repositorio Institucional Académico UNAB (RIA), *EBSCO Discovery service (EDS),* Springer Link, ASM journals, Revista chilena de infectología*,* entre otras*.* Se optimizo la búsqueda a través de la utilización tanto de Descriptores en ciencias de la Salud (DeCS) como de Keywords: *"Nephrotoxicity associated with colistin", "Acute kidney injury KDIGO" "Multiresistance", "Carbepenems", Antimicrobials, "Betalactamases", "Pharmacokinetics of colistin" "Colistin dose optimization", "Efficacy and safety of colistin" "Loading dose of colistin" "Incidence of nephrotoxicity", "Critically ill patients" "Colistimethate sodium", "MIC colistin", "Types of carbapenemases", "Carbapenem-resistant Gram negative bacilli", "Enterobacteriaciae producing carbapenemase", "Infections in critically ill patients", "Polimixins", "COVID-19", "COVID-19 mortality".* En relación con los artículos encontrados, se incluyeron artículos disponibles en idioma español e inglés. Posteriormente, se utilizó una aplicación denominada "Zotero", el cual es un gestor

bibliográfico que facilito el orden de las referencias y categorizo los artículos según fecha al cual fueron accedidos.

3.7.2. Solicitud de Base de datos anonimizada a la Unidad de Farmacia Clínica

En una segunda etapa, se procedió a la solicitud de una base de datos anonimizada de pacientes que estuvieron hospitalizados en la Unidad de pacientes críticos por infecciones multirresistentes entre 2021 y 2022 a la Unidad de Farmacia Clínica del Hospital de Urgencia de Asistencia Pública. Dicha solicitud fue acogida y la base de datos fue enviada al investigador principal.

3.7.3. Análisis de la base de datos

De acuerdo con las variables necesarias al estudio, la base de datos se procedió a filtrar, lo que permitió evaluar la eficacia y seguridad de colistin a partir del estudio de la mortalidad y la incidencia de falla renal aguda como outcomes primarios, y la caracterización de los mecanismos de resistencia como outcome secundario. Posteriormente, se analizó la base de datos con el software Microsoft Excel 2013, creando tablas dinámicas y gráficos para expresar los resultados. Además, se empleó la herramienta “Análisis de datos” para aplicar estadística descriptiva a los datos contenidos en la base.

3.8. Análisis estadístico

Se utilizo estadística descriptiva donde las variables cuantitativas fueron expresadas como promedio, desviación estándar y rango, con su respectivo mínimo y máximo. En cuanto a las variables cualitativas, estas fueron expresadas como número y porcentaje. Todos estos datos fueron analizados utilizando el Software Microsoft Excel 2013.

3.9. Análisis ético

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central (SSMC) con fecha 08 noviembre 2023. De igual manera, se respetaron los siguientes principios bioéticos:

- **Autonomía**: No aplica para el presente estudio, debido al diseño propiamente tal del estudio observacional y retrospectivo.
- **Riesgo/Beneficio:** Este estudio no tiene riesgos asociados por su carácter observacional. Adicionalmente, futuros pacientes podrían beneficiarse de los resultados obtenidos en esta publicación.
- **Justicia:** No aplica para el presente estudio, debido al diseño propiamente tal del estudio observacional.
- **Confidencialidad:** Se recibió una base de datos anonimizada por parte de la unidad de farmacia clínica del Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP). Esta planilla contenía un código correlativo y no contaba con ningún tipo de informacion sensible como run, fecha de nacimiento, numero de ficha o nombres que permitieran identificar directamente al paciente. Además, esta planilla de datos solo fue utilizada hasta que finalizo el estudio.

RESULTADOS

4.- RESULTADOS

4.1.Caracterización de la población de pacientes

A continuación (Tabla 8), se detalla el número total de pacientes ingresados a una Unidad de Pacientes Críticos entre 2021 y 2022, correspondiendo a 63 pacientes. De este número, 78% ingreso el año 2021 mientras que un 22% ingreso en 2022. Además, 76,0% eran de sexo masculino, mientras que 15% fueron de sexo femenino.

Tabla 8: Características de los pacientes (n = 63)

Año de ingreso	**Pacientes n° (%)**
2021	49 (78)
2022	14 (22)
Sexo de los pacientes	**Pacientes n° (%)**
Masculino	48 (76)
Femenino	15 (24)

La Tabla 9 muestra la distribución de los 63 pacientes según la Unidad de Pacientes Critico a la cual ingreso. Dicho esto, 43,0% ingreso a la unidad de UCI Quemados, seguido de un 22,0% en la UCI COVID, un 14,0 en la UCI VALECH y por último, un 21,0% en la UCI quinto.

Tabla 9: Distribución de los pacientes según Unidad de Paciente Critico (n = 63)

Unidad de Paciente Critico	**Pacientes n° (%)**
UCI Quemados	27 (43)
UCI-COVID	14 (22)
UCI-VALECH	9 (14)
UPC Quinto	13 (21)

Abreviaturas: UCI: Unidad de cuidados intensivos; UTI: Unidad de tratamiento intensivo; UPC: Unidad de paciente crítico.

En la Tabla 10 se describe la estadística descriptiva para la edad de los pacientes. Se puede apreciar que, la edad promedio fue de 53 ± 15,8 años y las personas tenían una edad mínima de 23 y una edad máxima de 86 años.

Tabla 10: Estadística descriptiva para la edad de los pacientes

Edad de los pacientes (años)	
Promedio	53
Mediana	56
Desviación estándar	15,80
Rango	63
Mínimo	23
Máximo	86

En la tabla 11 se detallan las enfermedades subyacentes de los pacientes. En este contexto, se observa que el 52,4% presentaba hipertensión arterial como condición preexistente, seguido por un 36,0% con diabetes mellitus tipo 2 no insulino-requirente (DM2NIR) y un 19,0% con obesidad, destacándose como las principales patologías. En contraste, las enfermedades menos prevalentes incluyeron hipotiroidismo, infarto agudo al miocardio (IAM) y enfermedad renal crónica etapa III con un 8,0%, 6,3% y 3,0%, respectivamente. Cabe señalar que el 9,5% de los pacientes no presentaba ninguno de los antecedentes descritos anteriormente.

Tabla 11: Comorbilidades de los pacientes

Enfermedad subyacente	Pacientes n° (%)
DM2NIR	23 (36,0)
HTA	33 (52,4)
ERC etapa III	2 (3,0)
Hipotiroidismo	5 (8,0)
IAM	4 (6,3)
Obesidad	12 (19,0)
Sin antecedentes	6 (9,5)

Abreviaturas: DM2NIR: Diabetes mellitus tipo 2 no insulina-requirente; HTA: Hipertensión arterial; ERC: Enfermedad renal crónica; IAM: Infarto agudo al miocardio.

Según el análisis de la siguiente tabla que describe la estadística descriptiva para la estancia hospitalaria, el promedio fue de 88 ± 68,70 días hospitalizado hasta el egreso, mientras que el valor mínimo fue de 22 días y el máximo de 365 días (Tabla 12).

Tabla 12: Estadística descriptiva para la estancia hospitalaria

Estancia hospitalaria (días)	
Promedio	88
Mediana	60
Desviación estándar	68,70
Rango	343
Mínimo	22
Máximo	365

Los números de la tabla indican la estadística descriptiva para la creatinina basal previo al inicio de colistina. Asimismo, el promedio de creatinina fue de 0,71 ± 0,38 mg/dL con un valor máximo de 2,30mg/dL y un el valor mínimo de 0,30mg/dL (Tabla 13).

Tabla 13: Estadística descriptiva para la creatinina basal

Creatinina basal (mg/dL)	
Promedio	0,71
Mediana	0,60
Desviación estándar	0,38
Rango	2
Mínimo	0,30
Máximo	2,30

Las estadísticas descriptivas para el débito urinario se muestran en la siguiente tabla. Al respecto, el débito urinario promedio fue de 1902 ± 665 mililitros, mientras que el valor máximo fue de 4300 mililitros y el valor mínimo de 400 mililitros (Tabla 14).

Tabla 14: Estadística descriptiva para el débito urinario

Debito urinario basal (mililitros)	
Promedio	1902
Mediana	1900
Desviación estándar	665
Rango	3980
Mínimo	400
Máximo	4380

Las cifras que se representan en la tablan, muestran la estadística descriptiva para la velocidad de filtración glomerular basal de los pacientes. La velocidad de filtrado

glomerular se calculó en base a la fórmula de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CDK-EPI). A partir de esto, el promedio de la TFG fue de 107 ± 28 ml/min, con un mínimo de 38 ml/min y un máximo de 147ml/min (Tabla 15).

Tabla 15: Estadística descriptiva para la función renal basal

Función renal basal (ml/min)	
Media	107
Desviación estándar	28
Rango	109
Mínimo	38
Máximo	147

4.2. Regímenes de dosificación de colistin y otros antimicrobianos

En la Tabla 16 se describe los regímenes de dosificación de Colistimetato de Sodio. En todos los pacientes se incluyó una dosis de carga seguido de una dosis de mantención. En relación con las dosis de mantención de colistin, se puede describir que un 97% utilizo una dosis de 9 millones de unidades/día, seguido de un 2,0% que utilizo 8 millones de unidades/día y un 2,0% que utilizo 11 millones de unidades/día

Tabla 16: Régimen de dosificación de CMS (n = 63)

Dosis de carga (MIU)	**Pacientes n° (%)**
9 MIU	63 (100)
Dosis de Mantención (MIU)	**Pacientes n° (%)**
3 MIU cada 8 horas	61 (97)
4 MIU cada 12 horas	1 (2)
4-4-3 MIU cada 8 horas	1 (2)

En relación con la estadística descriptiva para los días de tratamiento con Colistin, el promedio fue de 10 ± 4,00 días, con un valor máximo de 21 días y un valor mínimo de 3 días (Tabla 17).

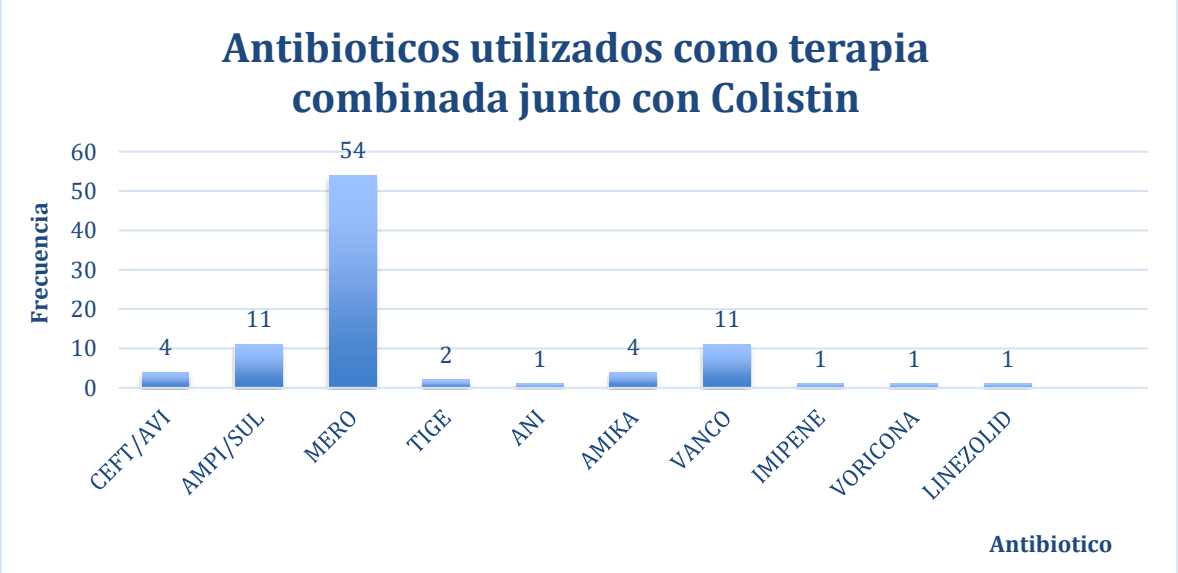
Tabla 17: Estadística descriptiva para la duración del tratamiento con Colistin

Duración del tratamiento con Colistin (Días)

Media	10
Mediana	9
Desviación estándar	4,00
Rango	18
Mínimo	3
Máximo	21

En el siguiente grafico se describen los antibióticos utilizados en conjunto a colistin. Dicho esto, los antibióticos más frecuentes fueron Meropenem, Vancomicina y Ampicilina/Sulbactam, Ceftazidima/Avibactam y Amikacina. Por el contrario, los antibióticos menos frecuentes fueron Tigeciclina, Imipenem y Linezolid. Además, podemos señalar que también se utilizaron antifúngicos como Anidulafungina y Voriconazol. Es Importante destacar que como terapia combinada con Colistin fueron utilizados Ceftazidima/Avibactam, Meropenem e Imipenem (Grafico 1).

Gráfico 1: Antibióticos concomitantes a colistin



Abreviaturas: Ceft/Avi: Ceftazidima/Avibactam; Ampi/Sul: Ampicilina/Sulbactam; Mero: Meropenem; Tige: Tigeciclina; Ani: Anidulafungina; Amika: Amikacina; Vanco: Vancomicina; Imipene: Imipenem; Voricona: Voriconazol.

4.3. Mortalidad

Del total de pacientes, 19,0% falleció a los 14 días, mientras que un 24,0% falleció a los 30 días (Tabla 18).

Tabla 18: Mortalidad a 14 y 30 días (n = 27)

Mortalidad	Pacientes n° (%)
14 días	12 (19)
30 días	15 (24)

Los datos mostrados en la siguiente tabla describen los pacientes que fallecieron en las diversas unidades. A los 14 días, 42% falleció en la UCI COVID, seguido de un 25% que falleció en UCI QUEMADOS y de un 25,0% que falleció en la UPC QUINTO. Por otra parte, solo un 8,0% falleció en la UCI VALECH (Tabla 19).

Tabla 19: Cantidad de fallecidos a los 14 días según UPC (n = 12)

Unidad de paciente critico (UPC)	Pacientes n° (%)
UCI COVID	5 (42,0)
UCI QUEMADOS	3 (25,0)
UPC QUINTO	3 (25,0)
UCI VALECH	1 (8,0)

Abreviaturas: UCI: Unidad de cuidados intensivos; UTI: Unidad de tratamiento intensivo.

Respecto a los pacientes que fallecieron a los 30 días en las diversas unidades, 33,0% falleció en la UCI COVID, seguido de un 33,0% que falleció en la UCI quemados y de un 27,0% que falleció en la UPC QUINTO. En la UCI VALECH hubo una menor cantidad de pacientes fallecidos representando solo un 7,0% (Tabla 20).

Tabla 20: Cantidad de pacientes fallecidos a los 30 días según UPC (n = 15)

Unidad de paciente critico (UPC)	Pacientes n° (%)
UCI COVID	5 (33)
UCI QUEMADOS	5 (33)
UPC QUINTO	4 (27)
UCI VALECH	1 (7)

Abreviaturas: UCI: Unidad de cuidados intensivos; UTI: Unidad de tratamiento intensivo.

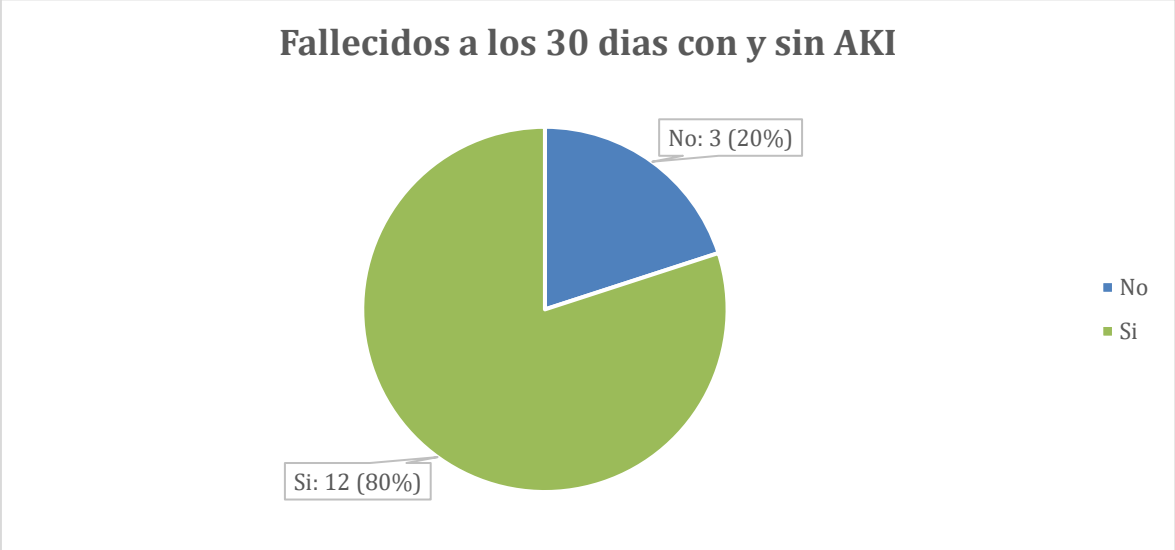
Respecto al total de pacientes que falleció a los 14 días, un 83% tuvo falla renal aguda, mientras que el resto no la tuvo (Grafico 2).

Gráfico 2: Grupo de pacientes fallecidos a los 14 días con y sin AKI (n = 12)



Respecto al total de pacientes que falleció a los 30 días, 80% tuvo falla renal aguda mientras que un 20% no la tuvo (Grafico 3).

Gráfico 3: Grupo de pacientes fallecidos a los 30 días con y sin AKI (n = 15)



De acuerdo con las cifras de la Tabla 21 que describe el sexo de los pacientes que falleció a los 14 días, un 75,0% de estos fueron hombres, mientras que el resto fueron mujeres.

Tabla 21: Genero de los pacientes fallecido a los 14 días (n = 12)

Genero	Cantidad n° (%)
Femenino	3 (25)
Masculino	9 (75)

En la tabla proporcionada se presenta la tasa de mortalidad a los 14 días desglosada por género. Según los resultados, se observa que la tasa de mortalidad a dicho plazo fue del 20,0% para mujeres, mientras que para hombres fue del 18,75% (Tabla 22)

Tabla 22: Tasa de mortalidad general a los 14 dias según genero

Genero	Pacientes totales n° (%)	Tasa de mortalidad a los 14 dias según sexo.
Femenino	15 (24)	3/15 = 20%
Masculino	48 (76)	9/48 = 18,75%

A continuación, se presenta la Tabla 23 que describe el sexo de los pacientes fallecidos a los 30 días. Asimismo, un 67,0% eran hombres, mientras que el resto fueron mujeres

Tabla 23: Genero de los pacientes fallecidos a los 30 días (n = 15)

Genero	Cantidad n° (%)
Femenino	5 (33)
Masculino	10 (67)

En la siguiente tabla se detalla la tasa de mortalidad a los 30 días según el género. De acuerdo con estos datos, la tasa de mortalidad general para mujeres alcanzó un 33,0%, en contraste con el 21,0% observado en hombres (Tabla 24).

Tabla 24: Tasa de mortalidad general a los 30 dias según genero

Genero	Población total n° (%)	Tasa de mortalidad a los 30 dias por patógeno

Femenino	15 (24)	5/15 = 33,0%
Masculino	48 (76)	10/48 = 21,0%

Del total de pacientes que falleció a los 14 días y tenía microbiología aislada, 75,0% tuvo una infección por *P. aeruginosa*, seguido de un 17,0% que tuvo una infección por *K. pneumoniae* y un 8,0% que tuvo una infección causada por *C. freundii* (Tabla 25).

Tabla 25: Porcentaje de pacientes fallecidos a los 14 dias en relación con el microorganismo aislado (n = 12)

Microorganismo aislado	Fallecidos a los 14 dias según patógeno n° (%)
P. aeruginosa	9 (75)
K. pneumoniae	2 (17)
C. freundii	1 (8)

Los datos contenidos en la Tabla 26 describen la mortalidad general a los 14 dias según el tipo de microorganismo aislado. Del total de cepas de P. aeruginosa, 9 de 32 pacientes (28,0%) fallecieron a los 14 dias. Por otra parte, en relación con el total de cepas de K. pneumoniae, 2 de los 26 pacientes (7,70%) falleció a los 14 dias. Por último, el único paciente que tuvo C. freundii falleció a los 14 dias.

Tabla 26: Tasa de mortalidad general a los 14 dias según patógeno aislado

Microorganismo aislado	Cantidad total de cepas n° (%)	Tasa de mortalidad general a los 14 dias
P. aeruginosa	32 (51)	9/32 = 28%
K. pneumoniae	26 (41)	2/26 = 7,7%
C. freundii	1 (1,5)	1/1 = 100%

De acuerdo con el total de pacientes que falleció a los 30 días y tenía microbiología aislada, 73,0% tuvo una infección por *P. aeruginosa,* seguido de un 20,0% que tuvo una infección por *K. pneumoniae y un* 7,0% que tuvo una infección causada por *C. freundii* (Tabla 27).

Tabla 27: Cantidad de pacientes fallecidos a los 30 días según microbiología aislada (n = 15)

Microorganismo aislado	Fallecidos a los 30 dias según patógeno n° (%)
P. aeruginosa	11 (73)
K. pneumoniae	3 (20)
C. freundii	1 (7)

La Tabla 28 describe la tasa de mortalidad general de pacientes que tenían microbiología aislada. Asimismo, del total de cepas de *P. aeruginosa*, 11 de 32 pacientes (34,0%) fallecieron a los 30 dias. Respecto a las cepas de *K. pneumoniae*, 3 de 26 pacientes (12,0%) fallecieron a los 30 dias. Por último, el paciente que presento la cepa de *C. freundii* había fallecido a los 14 dias siendo el único caso con dicho patógeno.

Tabla 28: Tasa de mortalidad general a los 30 dias según patógeno aislado

Microorganismo aislado	Cantidad n° (%)	% Mortalidad a los 30 dias según patógeno
P. aeruginosa	32 (51)	11/32 = 34%
K. pneumoniae	26 (41)	3/26 = 12%
C. freundii	1 (1,5)	1/1 = 100%

En relación con las infecciones, las más frecuentes fueron neumonía, bacteriemia, neumonía asociada al ventilador mecánico y shock séptico de foco cutáneo (30%, 24%, 19% y 11%, respectivamente). Por otra parte, las menos frecuentes fueron la ITU alta y la ITS asociada a CVC (3,0% y 3,0%, respectivamente) (Tabla 29)

Tabla 29: Tipo de Infecciones (n = 63)

Infecciones	Cantidad de pacientes n° (%)
Neumonía	19 (30)
Bacteriemia	15 (24)
NAVM	12 (19)
Shock séptico de foco cutáneo	7 (11)
ITU alta	2 (3)
ITS CVC	2 (3)

Abreviaturas: NAVM: neumonía asociada al ventilador mecánico; ITU: Infección del tracto urinario; ITS CVC: Infección del torrente sanguíneo asociado a catéter venoso central.

Los datos contenidos en la Tabla 30 describen los pacientes que fallecieron a los 14 días según el tipo de infecciones más prevalentes. En consecuencia, 33% tuvo neumonía, seguido de un 25% que tuvo neumonía asociada al ventilador mecánico, seguido de un 17% que tuvo bacteriemia, y de un 17% tuvo un shock séptico de foco cutáneo. Por otra parte, entre las infecciones menos prevalentes, un 8,0% tuvo una ITU alta.

Tabla 30: Cantidad de pacientes fallecidos a los 14 días según infecciones (n = 12)

Infecciones	**Fallecidos a los 14 dias según infección n° (%)**
Neumonía	4 (33)
Bacteriemia	2 (17)
NAVM	3 (25)
ITU alta	1 (8)

La Tabla 31 proporciona detalles sobre la tasa de mortalidad general a los 14 dias en relacion con el tipo de infección. En este contexto, se registraron 4 de 9 fallecimientos (21,0) debido a neumonía, 2 de 15 (13,3%) por bacteriemia, 3 de 12 (25,0%) por neumonía asociada al ventilador mecánico y, finalmente, 1 de 2 pacientes (5,0%) falleció a causa de una infección del tracto urinario alto.

Tabla 31: Tasa de mortalidad general a los 14 dias según tipo de infección

Infecciones	**Cantidad total de pacientes n° (%)**	**Tasa de mortalidad a los 14 dias por infección**
Neumonía	19 (30)	4/19 = 21,0%
Bacteriemia	15 (24)	2/15 = 13,3%
NAVM	12 (19)	3/12 = 25%
Shock séptico de foco cutáneo	7 (11)	-
ITU alta	2 (3)	1/2 = 5,0%
ITS CVC	2 (3)	-

A continuación, en la Tabla 32 se describen los pacientes que fallecieron a los 30 días y el tipo de infecciones más prevalentes. Dicho esto, 27% tuvo una neumonía, seguido de un 27% que tuvo bacteriemia, 20% tuvo un shock séptico

de foco cutáneo, y un 20% tuvo neumonía asociada al ventilador mecánico (NAVM). Por otra parte, entre las infecciones menos prevalentes, un 8,0% tuvo una ITU alta.

Tabla 32: Cantidad de pacientes fallecidos a los 30 días según infecciones (n = 15)

Infecciones	Fallecidos a los 30 dias según infección n° (%)
Neumonía	4 (27)
Bacteriemia	4 (27)
NAVM	3 (20)
Shock séptico de foco cutáneo	3 (20)
ITU alta	1 (6)
ITS CVC	-

La Tabla 33 ofrece un resumen de la tasa de mortalidad global a los 30 dias según el tipo de infección. Dicho esto, se registraron 4 de 19 pacientes (21,0%) fallecidos a causa de neumonía, 4 de 15 (27,0%) por bacteriemia, 3 de 12 (25,0%) por neumonía asociada al ventilador mecánico, 3 de 7 (42,85%) por shock séptico de foco cutáneo, y 1 de 2 (5,0%) falleció debido a una infección del tracto urinario alto.

Tabla 33: Tasa de mortalidad general a los 30 dias según tipo de infección

Infecciones	Cantidad total de pacientes n° (%)	Tasa de mortalidad a los 30 dias por infección
Neumonía	19 (30)	4/19 = 21,0%
Bacteriemia	15 (24)	4/15 = 27%
NAVM	12 (19)	3/12 = 25%
Shock séptico de foco cutáneo	7 (11)	3/7 = 42,85%
ITU alta	2 (3)	1/2 = 5,0%
ITS CVC	2 (3)	-

4.4. Seguridad, Falla renal aguda asociada a colistin

En la siguiente tabla se describen los pacientes que hicieron falla renal aguda posterior al inicio de colistin. En ese sentido, un 46% de los pacientes hizo falla

renal mientras que un 54% de los pacientes no presento un deterioro en la función renal (Tabla 34).

Tabla 34: Eventos adversos renales asociados a Colistin (n = 63)

Evento adverso renal	Pacientes n° (%)
Si	29 pacientes (46)
No	34 pacientes (54)

Las cifras de la Tabla 35 describen la estadística descriptiva para los días tras la aparición del AKI. En efecto, el promedio fue de 4,00 ± 2,91 días tras la aparición de la falla renal, con un mínimo de 2 y un máximo de 15 dias.

Tabla 35: Días de instauración del AKI

Días de inicio del AKI	
Media	4,00
Mediana	3,0
Desviación estándar	2,91
Rango	13
Mínimo	2
Máximo	15

Abreviaturas: AKI: Acute kidney injury

A continuación, se describe en la tabla la estadística descriptiva para la duración del AKI posterior a la administración de colistin. Cabe señalar que el promedio fue de 8,0 ± 7,00 días con un rango entre 1 y 30 días (Tabla 36).

Tabla 36: Estadística descriptiva para la duración del AKI

Duración del AKI (días)	
Media	8,0
Mediana	5
Desviación estándar	7,0
Rango	29
Mínimo	1
Máximo	30

Abreviaturas: AKI: Acute kidney injury

Un análisis de la siguiente tabla que señala la severidad de la falla renal aguda según KDIGO, demuestra que un 52,0% desarrollo un AKI KDIGO I, seguido de un

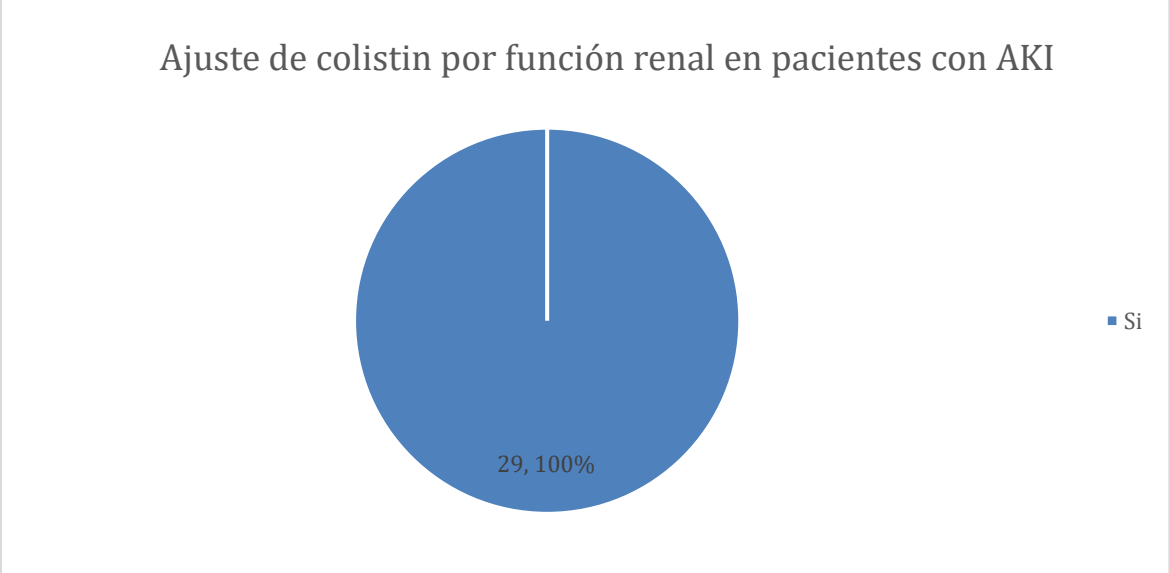
21% que desarrollo un AKI KDIGO II y de un 27% que desarrollo un AKI KDIGO III (Tabla 37).

Tabla 37: Severidad de la lesión renal aguda según KDIGO (n = 29)

Clasificación KDIGO	**Pacientes n° (%)**
AKI KDIGO I	15 (52)
AKI KDIGO II	6 (21)
AKI KDIGO III	8 (27)

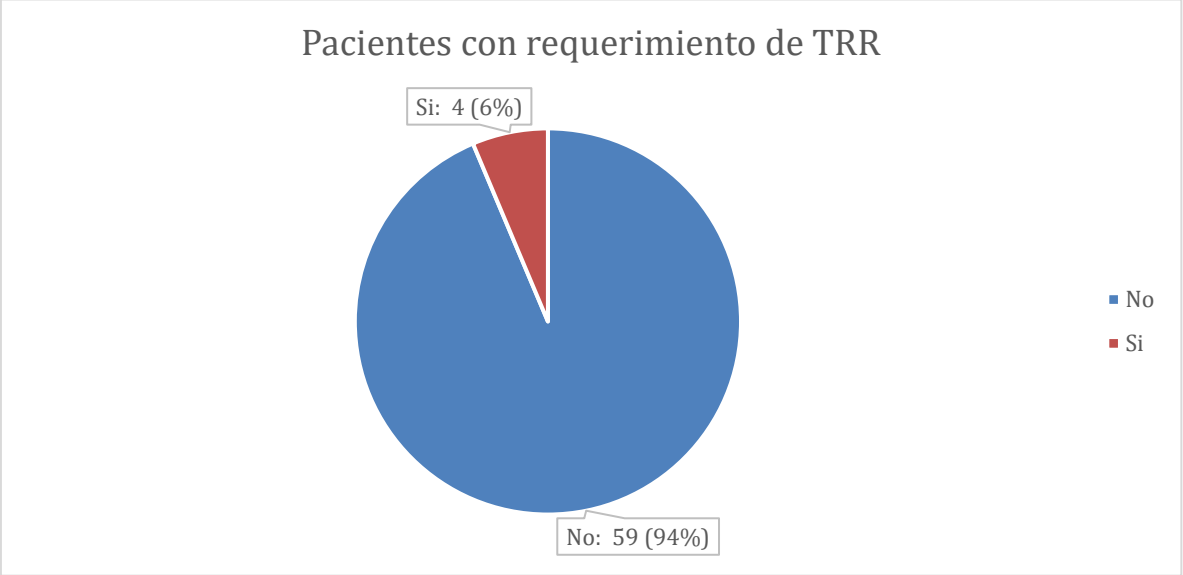
El siguiente gráfico, representa si colistin se ajustó por función renal en pacientes que desarrollaron AKI. Dicho esto, colistin se ajustó por función renal en todos los pacientes con falla renal aguda (Grafico 4).

Gráfico 4: Ajuste de Colistin por función renal (n = 29)



A partir del siguiente grafico que describe a los pacientes que requirieron diálisis, solo un 6,0% del total de pacientes lo requirió, mientras que el resto no lo preciso (Grafico 5).

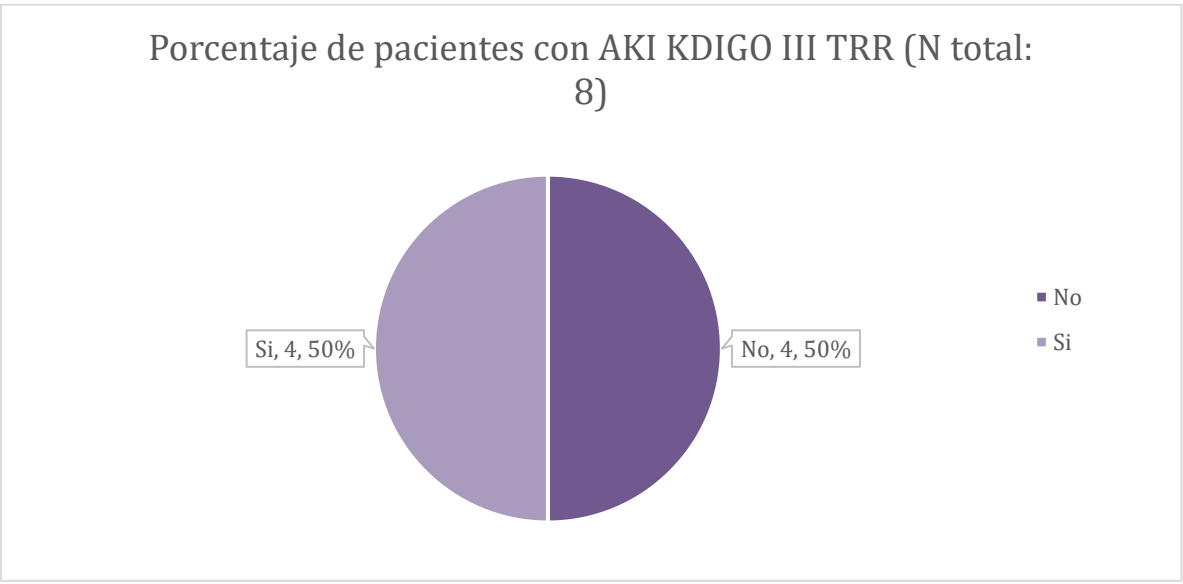
Gráfico 5: Pacientes que requirieron diálisis (n = 63)



Abreviaturas: TRR: Terapia de remplazo renal.

El siguiente gráfico describe el porcentaje de pacientes que desarrollo un AKI KDIGO III y que, eventualmente, progreso hasta requerir de diálisis. Dicho esto, un 50% de los pacientes con AKI KDIGO III requirió de diálisis (Grafico 6).

Gráfico 6: Proporción de pacientes con AKI KDIGO III en diálisis (n = 8)



La Tabla 38 describe la incidencia de falla renal aguda según el género de los pacientes. En este contexto, del total de pacientes con AKI, un 31,0% de las

mujeres presento AKI, mientras que el 69% de los pacientes con AKI fueron hombres. (Tabla 38).

Tabla 38: Falla renal aguda según genero (n = 29)

Genero	Cantidad de pacientes con AKI n° (%)
Femenino	9 (31)
Masculino	20 (69)

La Tabla 39 describe la tasa general de lesión renal aguda asociada a Colistin desglosado por género. Según los resultados, se observa que 9 de 15 mujeres (60%) presento AKI, mientras que 20 de 48 hombres (42%) presento AKI.

Tabla 39: Tasa de lesión renal aguda asociada a Colistin según genero

Genero	Cantidad total de pacientes n° (%)	Tasa de lesión renal aguda según sexo (%)
Femenino	15 (24)	9/15 = 60%
Masculino	48 (76)	20/48 = 42%

4.5. Mecanismos de resistencia y microbiología

La siguiente tabla describe los mecanismos de resistencia tanto enzimáticos como no enzimáticos. En ese sentido, un 70% correspondía a mecanismos enzimáticos, mientras que el restante correspondió a mecanismos no enzimáticos (Tabla 40).

Tabla 40: Mecanismos de resistencias (n = 63)

Mecanismos de resistencias	Pacientes n° (%)
Enzimáticos	44 (70)
No enzimáticos	19 (30)

En la Tabla 41, se describen las enzimas identificadas en las cepas aisladas. Podemos destacar que existió una alta frecuencia de la carbapenemasa KPC presente en un 64% de los aislados. Por otra parte, NDM y VIM fueron otras betalactamasas de espectro extendido identificadas con menor frecuencia en las cepas, representando un 3,0% y 3,0%, respectivamente.

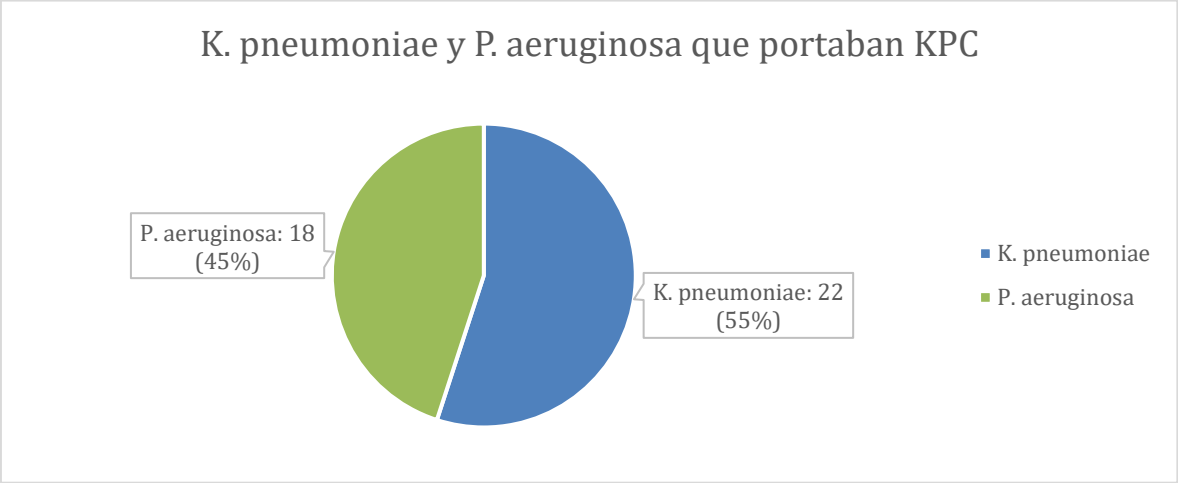
Tabla 41: Tipos de enzimas identificadas (n = 63)

Enzimas	Pacientes n° (%)
KPC	40 (64)
NDM	2 (3,0)
VIM	2 (3,0)

Abreviaturas: KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenamasa; NDM: New Delhi Metalo-β-lactamasas; VIM: Verona-integron-Metalo-β-lactamasa.

En el siguiente gráfico, se describen las bacterias más prevalentes que portaban la carbepenamasa KPC. Dicho esto, 55,0% de las cepas de *K. pneumoniae* portaba KPC, mientras que un 45,0% de las cepas de *P. aeruginosa* portaba KPC (Grafico 7).

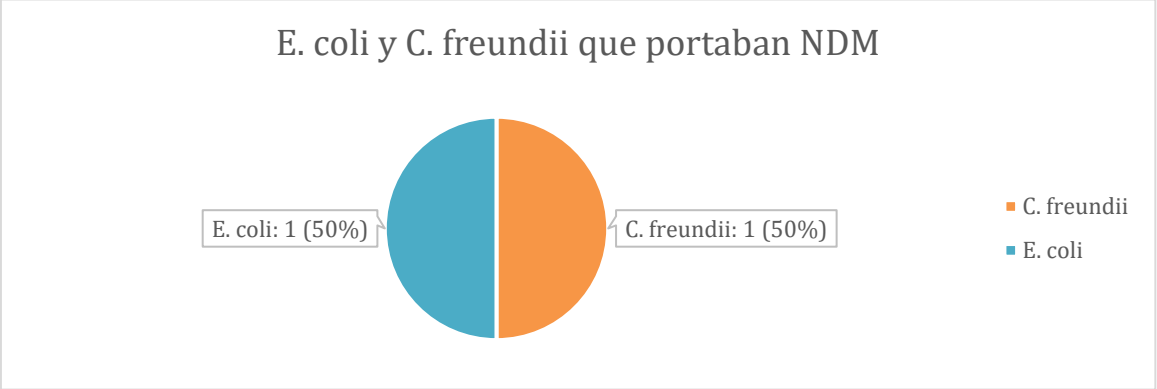
Gráfico 7: Cepas que portaban carbapenemasa KPC (n= 40)



Abreviaturas: KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa

En el Grafico 8, se describen las principales cepas bacterianas con carbepenemasas tipo NDM. Podemos observar que tanto las cepas de E. coli y de C. freundii fueron las únicas que portaban la carbapenemasa NDM.

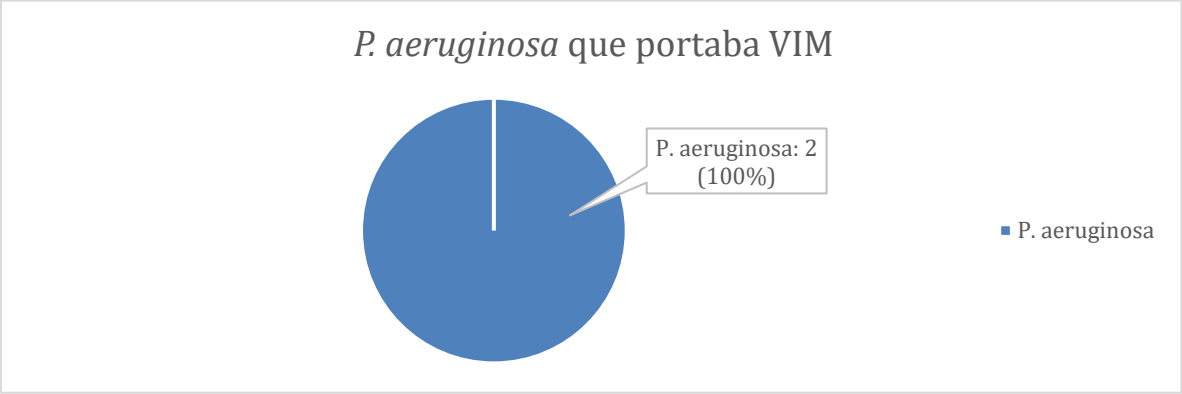
Gráfico 8: Cepas que portaban gen NDM (n = 2)



Abreviaturas: NDM: New-Delhi-metalobetalactamasa

En relación con la carbapenemasa tipo VIM, en el Grafico 9 se puede observar que los únicos 2 casos de la carbapenemasas fueron portados en cepas de *P. aeruginosa.*

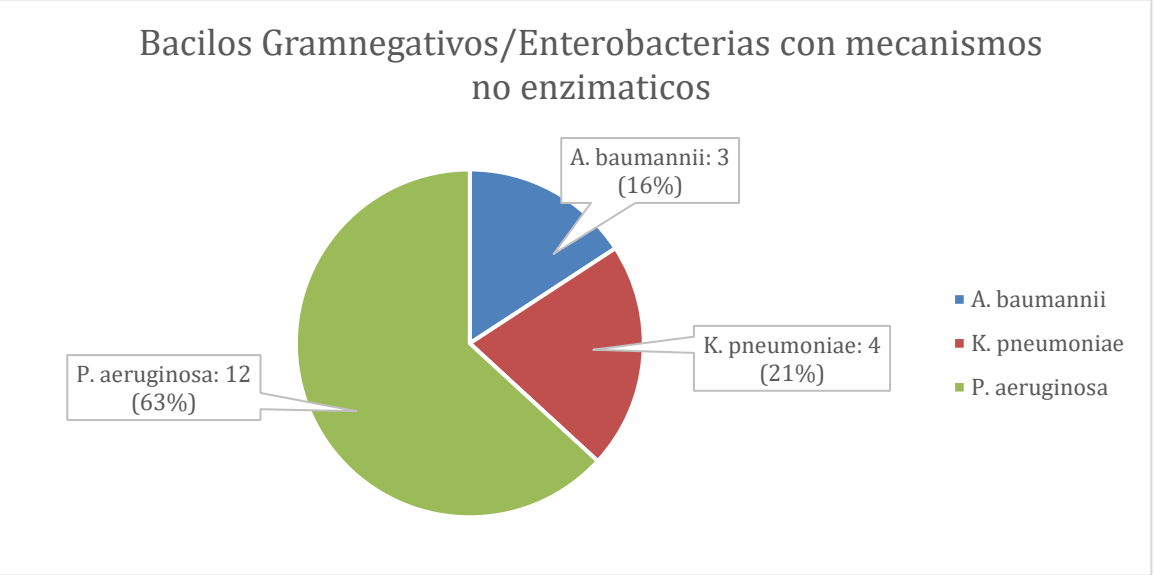
Gráfico 9: Cepas que portaban VIM (n = 2)



Abreviaturas: VIM: Integron-Verona-Metalo-β-lactamasa

A continuación, en el grafico se describen los principales bacilos gramnegativo/Enterobacterias que tenían mecanismos de resistencias no enzimáticos. Asimismo, un 63% de P. aeruginosa contenía mecanismos no enzimáticos, seguido de un 21,0% por K. pneumoniae y de un 16,0% por A. baumannii (Grafico 10).

Gráfico 10: Cepas con mecanismos no enzimáticos (n = 19)



Los datos que contiene la Tabla 42 describen la concentración mínima inhibitoria (CIM) de Colistin. En efecto, la CIM más frecuentes fueron 0,50 y 1,0 mg/L (65% y 26,0%, respectivamente). Por otra parte, las CIM menos frecuentes fueron de 0,25, 4,0 y 16,0 mg/L con 5,0%, 2,0% y 2,0%, respectivamente.

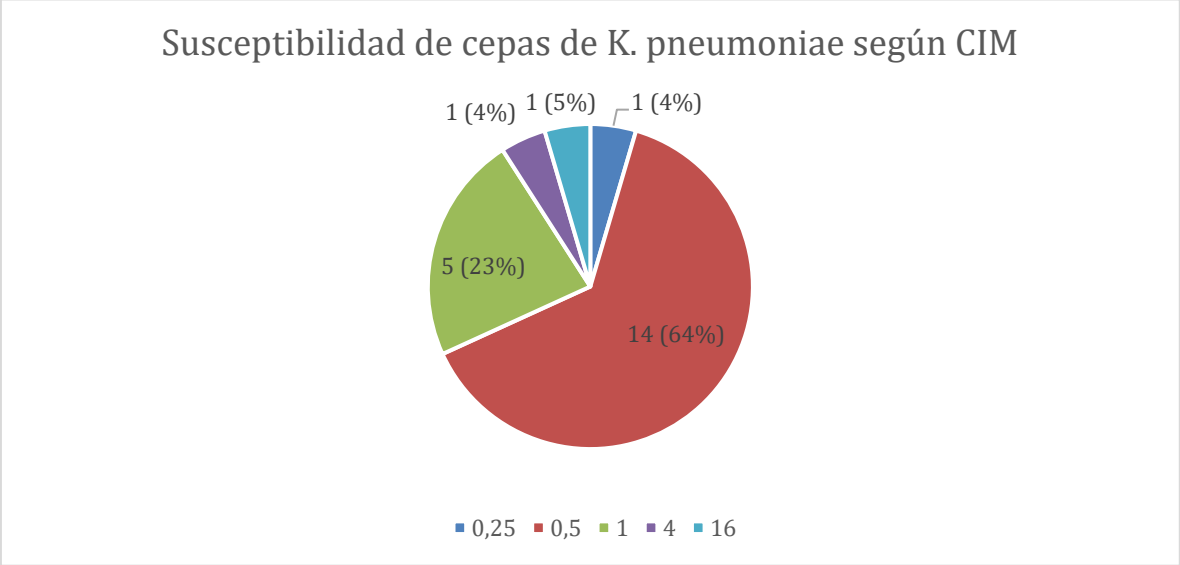
Tabla 42: Susceptibilidad de las cepas según CIM (n = 63)

CIM de colistin (mg/L)	Pacientes N° (%)
0,25	2 (5)
0,50	29 (65)
1,0	11 (26)
4,0	1 (2)
16,0	1 (2)

Abreviaturas: CIM: concentración mínima inhibitoria.

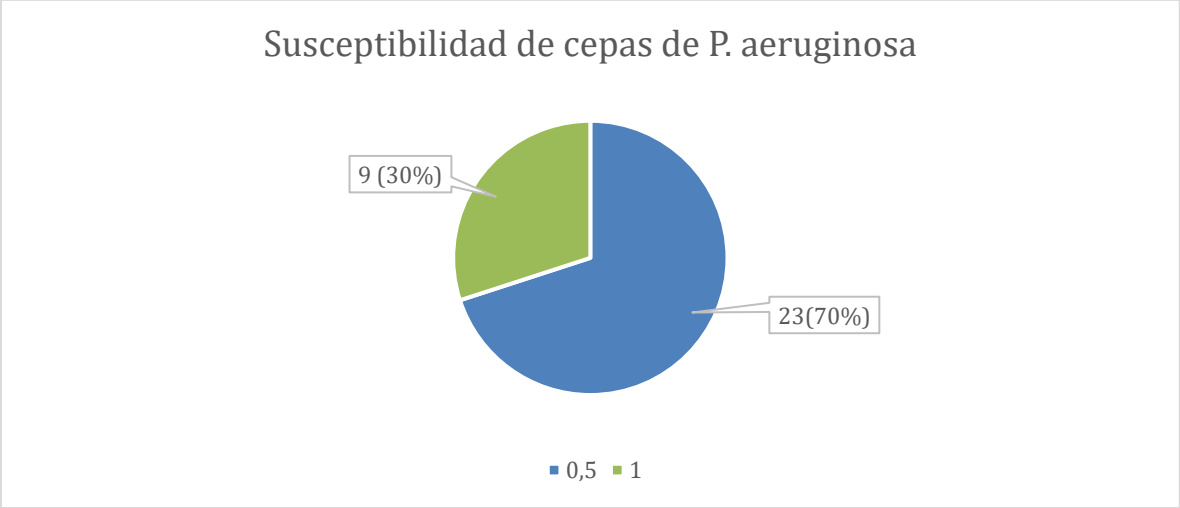
A continuación, en el grafico 11 se describe la susceptibilidad de las cepas de Klebsiella pneumoniae. De esta forma, 91,0% de las cepas eran sensibles a colistin (CIM sensible para Enterobacterias ≤ 2,0mg/L), mientras que 2 de 22 cepas (9,0%) era resistente (CIM resistente para Enterobacterias > 2,0 mg/L).

Gráfico 11: Susceptibilidad de cepas de K. pneumoniae (n = 22)



De acuerdo con el siguiente grafico que describe la susceptibilidad de las cepas de Pseudomonas aeruginosa, un 100% de las cepas era sensible a colistin (CIM sensible para *Pseudomonas spp* ≤ 4,0 mg/L) (Grafico 12).

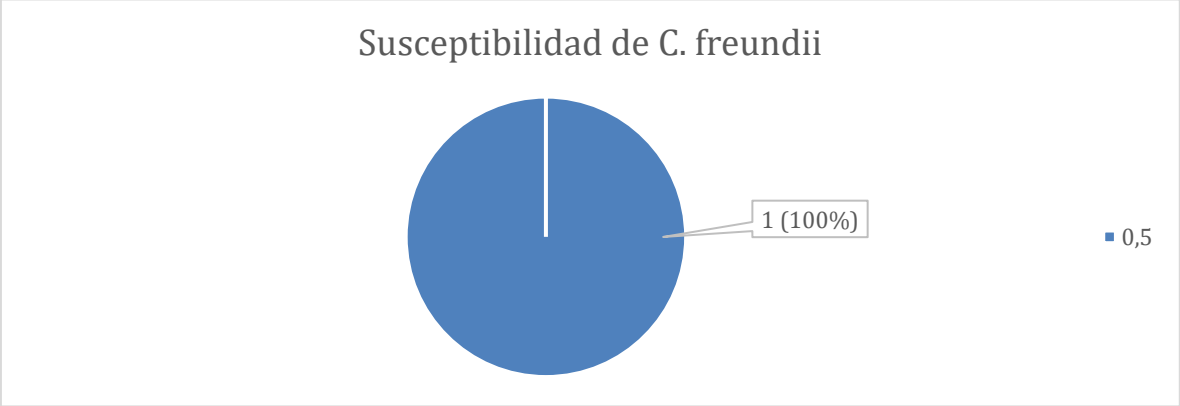
Gráfico 12: Susceptibilidad de cepas de P. aeruginosa (n = 32)



Abreviaturas: CIM: Concentración mínima inhibitoria

En relación con el Grafico 13 que representa el porcentaje de susceptibilidad de *Citrobacter freundii*, se puede destacar que el único caso del patógeno C. freundii fue sensible a colistin (CIM sensible para enterobacterias ≤ 2,0 mg/L).

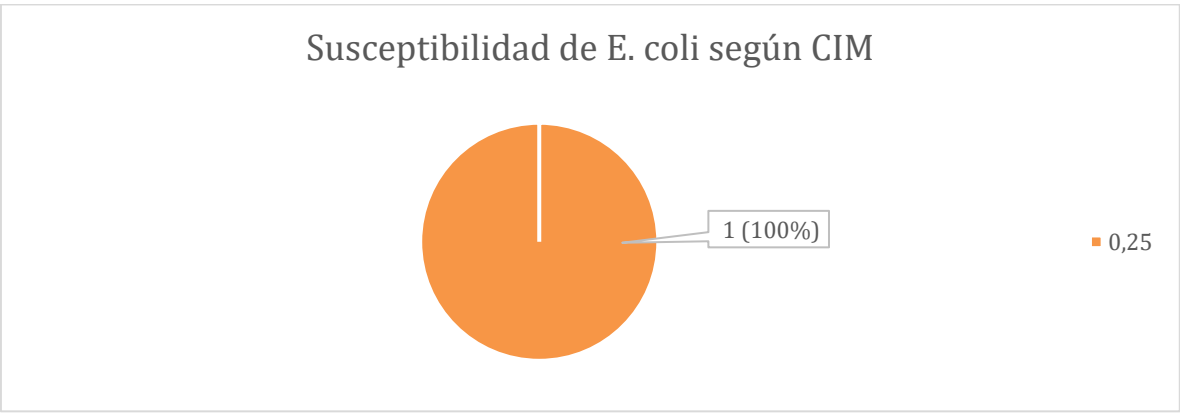
Gráfico 13: Susceptibilidad de cepas de C. freundii (n =1)



Abreviaturas: CIM: Concentración mínima inhibitoria.

A continuación, el Grafico 14 describe la susceptibilidad para Escherichia coli según CIM. Cabe destacar que el único caso de *E. coli* presente en nuestra cohorte fue sensible a Colistin (CIM sensible para enterobacterias ≤ 2,0 mg/L).

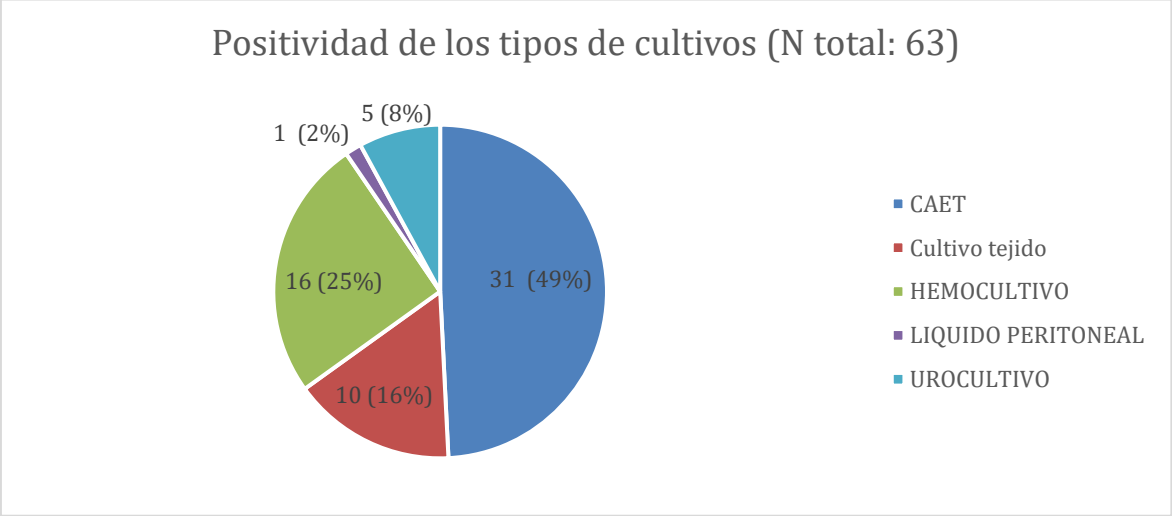
Gráfico 14:Susceptibilidad de cepas de E. coli (n = 1)



Abreviaturas: CIM: Concentración mínima inhibitoria.

Según se observa en el Gráfico 15, que ilustra los cultivos con resultados positivos, los más comunes fueron el cultivo de aspirado endotraqueal (CAET), hemocultivo y cultivo de tejido, representando el 49,0%, 25,0% y 16,0%, respectivamente. En contraste, los cultivos menos frecuentes fueron el urocultivo y el líquido peritoneal, registrando un 8,0% y un 2,0%, respectivamente.

Gráfico 15: Tipos de cultivos positivos (n = 63)



Abreviaturas: CAET: Cultivo de aspirado endotraqueal.

DISCUSIÓN

5.-DISCUSIÓN

Nuestra población fueron pacientes críticos, con múltiples comorbilidades de base y que ingresaron por un cuadro de COVID-19 severo. Según un metaanálisis que evaluó los factores de riesgo que se asocian con una mayor mortalidad por COVID-19, identifico que la mortalidad general por la enfermedad fue de un 18,8%, la cual puede variar según la localización geográfica ya que Europa, América del Norte y Asia, son algunos de los continentes que presentaron las mayores tasas de mortalidad. Asimismo, la edad avanzada (≥ 65 años), el sexo masculino, y las comorbilidades subyacentes como la hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares, podrían aumentar el riesgo de mortalidad por COVID-19 (56). En el caso de nuestra población, las tasas de mortalidad general en base al genero fueron similares, sin embargo, no pueden ser comparables debido a la mayor cantidad de pacientes hombres que existió en la muestra. En relación con las comorbilidades, a pesar de tener una alta frecuencia de enfermedades como diabetes mellitus tipo 2 no insulino-requirente (DM2NIR) y de hipertensión arterial (HTA) estas no fueron agrupadas según grupo etario, por lo que desconocemos si los pacientes que tenían una edad mayor a 65 años de nuestra muestra tenían una mayor carga de enfermedades que podrían haber impactado en la mortalidad.

Colistin es un antimicrobiano que ha resurgido debido a la mayor incidencia de infecciones de difícil tratamiento causadas por patógenos gramnegativos que son resistentes a la gran mayoría de los agentes antimicrobianos disponibles, especialmente a los carbapenémicos. Los datos farmacocinéticos de colistin tienen gran relevancia ya que han permitido describir los objetivos de concentración plasmáticas que se relacionan con una actividad bactericida eficiente. Las dosis de carga utilizadas en el presente estudio fueron similares a las informadas en estudios de análisis farmacocinéticos poblacionales en donde el objetivo fue evaluar la farmacocinética de colistimetato de sodio a partir de una dosis de carga de 9 MIU en una población de pacientes críticos. En este estudio poblacional existen similitudes en cuanto a los patógenos aislados y los focos de

infección, sin embargo, presenta diferencias con nuestro estudio, debido a que no evaluaron eficacia y seguridad de colistin como su objetivo general, llevaron a cabo la recolección de muestras para determinar las concentraciones del antibiótico, y tuvieron una población más pequeña respecto a la nuestra (19 frente a 63 pacientes, respectivamente) (57-60). Se recomienda para Colistin, un área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo durante 24 horas ($AUCss_{,24\ horas}$) de 50mg x hora/L, el cual puede lograrse a partir de una concentración en el estado estacionario promedio de Colistin de 2,0mg/L (34) (35). Este modelo es el que permite establecer un régimen posológico adecuado para tener mayores probabilidades de éxito terapéutico con el menor riesgo de toxicidad posible para el paciente. En cuanto al fundamento de considerar una dosis de carga en un régimen posológico de colistin, es debido a que la dosis de carga permite alcanzar en un menor tiempo la concentración máxima (Cmax) y, por lo tanto, una erradicación microbiológica eficiente (57-59). Además, al comparar una dosis de 6 MIU frente a una dosis de carga de 9 MIU, se ha descrito que las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario fueron de 1,34 mg/L frente a 2,65 mg/L, respectivamente (59). Las concentraciones superiores al objetivo de Css (2,0 mg/l) a pesar de tener un mayor porcentaje de éxito terapéutico, se asocian con un mayor riesgo de nefrotoxicidad debido al estrecho margen terapéutico de colistin (34) (35) (61). Asimismo, Colistin posee una vida media de 14,4 horas y para lograr concentraciones en el estado estacionario se requieren 5 vidas medias (es decir, 3 dias), por lo que un régimen que no incluye dosis de carga retrasaría el inicio de un tratamiento adecuado debido a las concentraciones plasmáticas inadecuadas, aumentando el riesgo de mortalidad (57-58) (62-63).

La optimización de la dosificación de colistin es esencial para lograr resultados terapéuticos deseados. Para tales efectos es necesario siempre administrar una dosis de carga para alcanzar concentraciones plasmáticas optimas por encima de los puntos de corte en el menor tiempo posible, seguido de una dosis de mantención ajustada de manera individualizada, considerando el objetivo de concentración plasmática al cual se quiera llegar, el sitio de infección, el microorganismo y la concentración mínima inhibitoria de este. Las pautas

internacionales, recomiendan una dosis de mantención de 9-10,9 MIU de CMS en infusión de 30-60 min, en pacientes con función renal normal, para una Css objetivo de 2,0 mg/L (34) (35). Esta recomendación se correlaciona con las dosis de mantención utilizada en los pacientes de nuestro estudio de 9-11 MIU diarias posterior a la dosis de carga de 9 MIU. Sin embargo, se ha descrito que, en pacientes con función renal normal, solo un 30-40% de estos lograron una Css ≥ 2,0mg/L, mientras que 80% logro una Css ≥1,0 mg/L (34). Este hallazgo puede explicarse debido a que los pacientes con una TFG >80 ml/min tienen una mayor excreción renal de CMS, por lo que existe una menor cantidad de CMS disponible para hidrolizarse in vivo a Colistin (60). Se ha sugerido que bajo estos hallazgos, se podrían administrar dosis altas de mantención para lograr niveles de concentración objetivo superiores a lo establecido, sin embargo, se ha reportado que en pacientes que han utilizado una dosis mayor a 10 MIU de CMS, han tenido una probabilidad de toxicidad renal superior al 69%, por lo que es controversial (60).

En relación con los intervalos de dosificación, una revisión sistemática identifico 4 que comparaban los diferentes intervalos de dosificación sobre la erradicación bacteriana, la supervivencia, la aparición de cepas resistentes y la concentración sérica de colistin. Solo 1 estudio de los 4 fue el que comparo los tres regímenes de intervalos de dosificación sobre la actividad antimicrobiana contra P. *aeruginosa* y evaluó la aparición de resistencia. En relación con la erradicación microbiológica, se compararon intervalos de 8, 12 y 24 horas, en donde se describió que no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la erradicación microbiológica, pero el intervalo cada 8 horas mostro mejor eficacia para minimizar la aparición de cepas resistentes. Por otra parte, se realizó un estudio prospectivo en 40 pacientes adultos hospitalizados en UCI con neumonía asociada al ventilador mecánico (NAVM), en donde se comparó la mortalidad y la duración de la estancia en UCI en base a los intervalos de 8 o 24 horas. En efecto, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad y en la duración de la estancia hospitalaria entre los dos grupos (64-65). Según los hallazgos identificados en estos estudios y al ser comparados con nuestros resultados, no

hay diferencias respecto a una estrategia de dosificación por sobre otra. Además, la vida media larga de Colistin (14,4 horas) podría ofrecer ventajas en cuanto a la administración de intervalos prolongados, sin embargo, hay escasez de literatura de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia y seguridad de la dosificación de colistin en intervalos de 8, 12 o 24 horas al día.

Respecto a las combinaciones de antimicrobianos, nuestra cohorte se caracterizaba por haber presentado diversos antibióticos concomitantes a colistin, sin embargo, no todos eran utilizados como terapia combinada frente a estos patógenos multirresistentes, como es el caso de Vancomicina, el cual pudo haber sido utilizado para infecciones por bacterias grampositivos resistentes como S. aureus resistente a meticilina. No obstante, en relacion con la terapia combinada con Colistin, encontramos una alta frecuencia de la utilización de Meropenem, la cual podría emplearse con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento y reducir el riesgo de resistencia bacteriana. Según la evidencia, los estudios in vitro que han comparado la monoterapia versus la terapia combinada en infecciones causadas por A. baumannii, se ha descrito una sinergia entre Colistin y Meropenem, lo que disminuye la heterorresistencia a colistin. Este fenómeno puede ser explicado debido a que colistin al actuar sobre la membrana externa y disminuir su permeabilidad, facilitaría la entrada de meropenem, aumentando las concentraciones intracelulares del carbapenémico, el cual disminuiría los mecanismos de resistencia de la bacteria (66). Por otra parte, en relación con la sinergia in vitro, se ha descrito que este fenómeno existe en cepas de A. baumannii con CIM ≤ 32mg/l, ya que con CIM más altas (≥64mg/l) no se ha demostrado sinergia in vitro (67). Ahora bien, respecto a la eficacia y seguridad, diversos metaanálisis que han incluido ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales retrospectivos han comparado la eficacia y seguridad de la monoterapia frente a la terapia combinada, evaluando la mejoría clínica (resolución de síntomas y signos de infección), mortalidad a 14 días, mortalidad hospitalaria e incidencia de nefrotoxicidad. Los resultados demostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas en los outcomes mencionados anteriormente entre la terapia combinada y la monoterapia, por lo cual no existe

superioridad de una estrategia por sobre otra (67). Además, a pesar de que existe sinergia in vitro con ciertas combinaciones, esta característica no ha permitido evidenciar beneficios en outcomes clínicos, incluso, los resultados de ciertos ensayos controlados aleatorizados no han demostrado superioridad de la terapia combinada, por lo que aún es controversial si el régimen combinado es eficaz y seguro en entornos clínicos (67-68). Ahora bien, estos estudios presentan ciertas limitaciones, entre las cuales destaca que evaluaron outcomes en infecciones causadas por A. baumannii, por lo que se desconoce si estos resultados pueden extrapolarse a otras cohortes con infecciones causadas por P. aeruginosa o K. pneumoniae.

En nuestro estudio existió una alta incidencia de nefrotoxicidad, la cual se presentó tanto en los primeros 5 días como posterior al término del tratamiento con colistin. La falla renal y su severidad, fue evaluada a través de los criterios KDIGO debido a que son los más comúnmente utilizados y presentan una mejor ventaja predictiva en comparación a los criterios RIFLE para determinar la mortalidad intrahospitalaria por AKI (69). Según la literatura, la nefrotoxicidad es el efecto adverso más relevante clínicamente de colistin, con una incidencia que varía entre 20-50%, similar a lo descrito en nuestra población, de un 46,0% (34) (48-51) (69-70). Se suele presentar dentro de los 5-12 días posterior al inicio de colistin, y eventualmente, suele ser reversible ante la suspensión del antibiótico, aunque se ha descrito en pacientes supervivientes que utilizaron Colistin la presencia de enfermedad renal crónica posterior a 6 meses de haber utilizado Colistin (49) (72). Por otra parte, encontramos que la dosis diaria de mantención de Colistin, la duración del tratamiento, y el uso de otros antibióticos nefrotóxicos como vancomicina y amikacina, podrían asociarse a la mayor tasa de incidencia de AKI de nuestro estudio. Esto fue similar a lo descrito en la literatura, donde la coadministración de agentes nefrotóxicos, edad avanzada, función renal previa, y comorbilidades como diabetes, hipertensión y sobrepeso, se han descrito como factores de riesgo de AKI asociado a colistin (48-50) (73). Asimismo, la dosis diaria de mantención y la duración del tratamiento podrían asociarse al desarrollo del AKI, debido a que se observó que en pacientes críticos que utilizaron una dosis

diaria de CMS ≥ 9MIU con una duración de tratamiento en promedio de 14 días, tuvieron un riesgo de nefrotoxicidad mayor a 3,7 veces (70-74). Por lo tanto, la optimización de la dosis y el ajuste por función renal resulta imprescindible para disminuir el riesgo de presentar AKI (74). Por otra parte, más del 80% de los pacientes fallecidos a los 14 y 30 dias se caracterizaba por haber presentado una lesión renal aguda, por lo que esta reacción adversa podría asociarse a una mayor mortalidad, aunque en los pacientes críticos el uso de drogas nefrotóxicas, la sepsis, el uso de medios de contraste, traumatismos y la vasodilatación sistémica, podrían contribuir a aumentar el riesgo de AKI y aumentar la mortalidad intrahospitalaria. Según un estudio retrospectivo que determino las tasas de prevalencia y mortalidad de lesión renal aguda en pacientes críticos, describió que los pacientes con IRA tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad y estancias hospitalarias más prolongadas en unidades de alta complejidad (74). Por otra parte, es importante destacar que presentamos dificultades para estudiar la lesión renal aguda asociada a colistin, debido a que a pesar de conocer la duración del evento adverso renal y los dias tras la instauración, la planilla de datos no contenía valores de creatinina y de débito urinario así como de otros exámenes de laboratorio durante el periodo en que se utilizo colistin, por lo que el estudio de la falla renal fue limitado.

Las infecciones causadas por bacilos gramnegativos y enterobacterias representan un gran desafío para el tratamiento, debido a que estos microorganismos tienen la capacidad de desarrollar resistencia a los antibióticos disponibles, lo que puede resultar en una menor efectividad del tratamiento y un mayor riesgo de mortalidad. La cohorte de nuestro estudio se caracterizó por presentar prevalencia de infecciones bacterianas, como neumonía, neumonía asociada al ventilador mecánico y bacteriemia, las cuales se caracterizaron por ser causadas principalmente por P. aeruginosa y K. pneumoniae. Un estudio de cohorte multicéntrico comparo la eficacia y la seguridad de ceftolozano-tazobactam versus colistin en infecciones por P. aeruginosa MDR. Este estudio se caracterizó por presentar diferencias respecto a nuestro estudio en cuanto a una mayor cantidad de pacientes que incluyo (n = 184), outcomes de eficacia

evaluados a partir de mejoría clínica al final del tratamiento y algunos focos infecciosos como el de herida. Sin embargo, se pudo observar que los pacientes que utilizaron ceftolozano-tazobactam tenían una mayor tasa de mejoría clínica que los pacientes que utilizaron colistin (77% vs 57%, respectivamente) y una menor incidencia de AKI en el grupo de pacientes usuario de ceftolozano-tazobactam frente al grupo que utilizo colistin (15% vs 41%) (75). Otro estudio observacional prospectivo evaluó la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam versus colistin en el tratamiento de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos. En relación con los outcomes, evaluaron la mortalidad a los 30 dias y además, comparo a dos grupos de pacientes no fallecidos con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda, esto ultimo es una diferencia en cuanto a los resultados de nuestros estudios, debido a que nos enfocamos en los pacientes fallecidos a los 14 o 30 dias con o sin AKI. Por otra parte, los focos infecciosos fueron similares a los de nuestro estudio, y presentaron una alta frecuencia de bacteriemia. Por otra parte, los patógenos fueron principalmente K. pneumoniae y E. coli, las que se caracterizaron por ser cepas con una alta frecuencia de portación de genes KPC. Cabe destacar que a diferencia de nuestro estudio, ninguna cepa presento genes NDM, VIM, IMP u OXA-48. En cuanto a la eficacia, las cifras señalan una superioridad de Ceftazidima avibactam frente a colistin, ya que la muerte hospitalaria a los 30 dias fue de 8% versus 33%, respectivamente (76). Una revisión sistemática y metaanálisis que comparo la eficacia y seguridad de ceftazidima/avibactam versus polimixinas en infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, describió que los pacientes que utilizaron ceftazidima/avibactam tenían una mortalidad significativamente menor a los 30 dias, mayores tasas de mejoría clínica (resolución de signos y/o síntomas de infección) y altas tasas de erradicación microbiológica en comparación a un régimen que contuviera colistin (77). Al igual que nuestro estudio, uno de los focos principales fue el bacteremico, en donde las cifras señalan que los pacientes con bacteriemia que utilizaron ceftazidima/avibactam tuvieron una mortalidad significativamente menor por lo que este antibiótico podría ser superior a colistin. En cuanto a la seguridad, un estudio observacional retrospectivo que comparo la

eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam versus otras alternativas de tratamiento (aminoglucósidos, colistin, tigeciclina) en infecciones por P. *aeruginosa* MDR y XDR, describió que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad al ingreso y a los 30 dias entre ambos grupos. Sin embargo, este hallazgo puede explicarse debido a que los pacientes que utilizaron ceftolozano/tazobactam tenían shock séptico y necesidad de sondaje, los cuales son factores de riesgo que se asocian a un peor pronóstico (78).

Los patógenos aislados en nuestro estudio se caracterizan por poseer tanto genes enzimáticos de resistencia como mecanismos no enzimáticos. Las cepas se caracterizaban por ser portadoras de carbapenemasas como KPC, NDM y VIM. Las características de los organismos portadores de genes resistentes a carbapenémicos varían según las condiciones locales y la ubicación geográfica. KPC es una de las carbapenemasas más problemáticas, debido a que está ubicada en plásmidos y se asocia frecuentemente con Klebsiella pneumoniae, un patógeno reconocido por su facilidad de adquirir y transferir mecanismos de resistencia (79-80). Este gen fue encontrado por primera vez en Estados Unidos y se ha observado una alta prevalencia en otros países de Europa (Italia y Grecia), Reino Unido y Asia (China), así como en el medio oriente (Israel) y América del sur (Brasil, Colombia, Argentina) (79-80). El gen NDM (New Delhi Metallo-β-lactamase) fue aislado por primera vez de una Klebsiella pneumoniae en la ciudad de Nueva Delhi, en la India. Este gen, que confiere resistencia a una amplia gama de antibióticos, ha sido descrito en varios países de Europa y Estados Unidos, pero su principal reservorio es el subcontinente indio. La enzima de tipo metallo-β-lactamasa de VIM (Verona Integron-Mediated Metallo-β-lactamase) fue descubierta en un aislado de Pseudomonas aeruginosa procedente de Verona, Italia. Posteriormente, otras variantes de la enzima fueron descubiertas en Marsella, Francia (79-80). La prevalencia de este gen en los países de la zona europea y del Mediterráneo es elevada, particularmente en Italia, Grecia y Francia. En el caso de los países de América Latina, se han documentado aislados con genes VIM en Argentina, México y Brasil (80). Los mecanismos no enzimáticos son un conjunto de estrategias evolutivas desarrolladas por los microorganismos

para protegerse de la actividad de los antibióticos (83). Las características de estos mecanismos de resistencia es que pueden actuar a través la disminución de la permeabilidad de la membrana externa o el aumento de la expresión de bombas de expulsión del antibiótico. En cuanto a la modificación de la membrana, este mecanismo consiste en la remoción de las porinas mediante la acción de proteasas, y posteriormente, la adición de nuevas porinas a la membrana mediante el uso de precursores específico. Esto origina una disminución de la permeabilidad a ciertos antibióticos debido a la inserción/remoción de proteínas específicas que permitan el influjo de estas moléculas (81-83). Por otra parte, las bombas de flujo son un tipo de proteínas transportadoras que expulsan sustancias de la membrana interna a la membrana externa. Estas bombas de flujo pueden expulsar ciertos antibióticos, lo que reduce su concentración intracelular impidiendo su actividad intracelular (83). Otros de los mecanismos que también se han descrito es la alteración de target específicos de antibióticos, como son las mutaciones puntuales en *gyrA/gyrB* y *parC/parE,* alterando la DNA girasa y la topoisomerasa IV, disminuyendo la eficacia de las fluoroquinolonas (83).

Las cepas de K. pneumoniae se asociaron a una gran portación de genes KPC junto con mecanismos no enzimáticos. Esto pudo verse reflejado en la susceptibilidad a colistin, debido a que fueron las únicas cepas resistentes colistin, ya que exhibían una CIM de 4,0 y 16,0. Este fenómeno puede explicarse debido a la capacidad que tiene este patógeno de adquirir mecanismos de resistencia, o bien, coproducir otras betalactamasas de espectro extendido, dificultando el tratamiento y requiere mayores concentraciones plasmáticas de colistin. La literatura señala que, *Klebsiella pneumoniae* es un patógeno oportunista causante de gran parte de las infecciones asociadas a la atención en salud, y se ha convertido en una amenaza a nivel mundial por su multirresistencia a antibióticos. Intrínsecamente es resistente a las penicilinas y se han descrito cepas con la presencia de serinocarbapenemasas de clase A como CTX-M y KPC, metallo-β-lactamasas, como NDM-1, VIM o IMP, y serinocarbapenemasas de clase D, como OXA-48. Además, es importante destacar que existen algunas enzimas que poseen la capacidad de coproducir otras betalactamasas de espectro extendido

como la MBL las cuales tienen la capacidad de coproducir AmpC e incrementar la dificultad del tratamiento (83). No obstante, K. pneumoniae puede emplear otros mecanismos para evadir la acción de los antimicrobianos, debido a la presencia de bombas de eflujo como KpAcrAB, la modulación de las porinas, como OmpK, y mutaciones que afectan sitios de acción de las fluoroquinolonas, como gyrA/gyrB y parC/parE (84-85).

En nuestro estudio hubo una alta frecuencia de cepas de *P. aeruginosa*, esto se pudo haber originado debido a que los pacientes tenían estancias hospitalarias prolongadas, por lo que tenían un mayor riesgo de contraer una infección por este patógeno. Por otra parte, creemos que la mortalidad relativamente baja se atribuye a que la CIM era baja lo que permite que, con las pautas de dosificación utilizadas en el presente estudio, se pudieran alcanzar concentraciones plasmáticas optimas de colistin por sobre el punto de corte de este patógeno. Además, este patógeno se caracterizó por ser uno de los que más poseían mecanismos de resistencia no enzimáticos, pero esto no impacto de manera critica en el tratamiento, ya que se obtuvieron buenos resultados y ninguna de las cepas se consideró resistente. Según la evidencia, *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista causante de diversas infecciones asociadas a la hospitalización como la foliculitis, neumonía asociada al ventilador e infecciones del catéter. Esta bacteria posee factores de virulencia y proteasas, además, su membrana externa es poco permeable, lo que se traduce en altos niveles de resistencia intrínseca y una baja susceptibilidad a los antimicrobianos (83-85). Asimismo, se ha descrito que este patógeno tiene la capacidad de formar biofilms, lo que le permite potenciar su liberación de enzimas a través de transferencia horizontal de genes. P. aeruginosa posee un gen *ampC* inducible, con la capacidad de codificar cefalosporinasas AmpC, junto con otras betalactamasas de espectro extendido clases A, B, C y D confieren una gran resistencia a la mayoría de los antibióticos. Además, se ha descubierto que algunas cepas de P. aeruginosa tienen la capacidad de coproducir otras betalactamasas de espectro extendido con capacidad de resistencia a penicilinas, cefalosporinas y monobactamicos (83). Por otra parte, se ha descrito un gran número de sistemas de eflujo asociados a porinas de

membrana (MexCD-OprJ, MexAB-OprM, MexXY-OprM) que facilitan la expulsión de los antibióticos como b-lactamicos, quinolonas y aminoglucósidos (83) (86). A nivel de las alteraciones en los sitios de acción, se han descrito la actividad de RNA metilasas que afectan los targets de las fluoroquinolonas (DNA girasa), así como la existencia de mutaciones en las PBBs (PBP3), lo que hace que los betalactámicos no puedan unirse a los receptores correspondiente. Asimismo, se ha documentado un cambio en el lipopolisacárido que reduce la carga negativa del lípido A, lo que impide la interacción electrostática con la polimixina (83-86).

CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

Mediante el análisis llevado a cabo durante todo el estudio de colistin en infecciones multirresistentes causadas por bacilos gramnegativos y enterobacterias, y a través de la búsqueda bibliográfica de los mecanismos de resistencia de estos patógenos, falla renal asociada al tratamiento con colistin, y mortalidad asociada a infecciones multirresistentes, se pudo evaluar de manera exitosa la eficacia y seguridad de colistin en infecciones multirresistentes.

En conclusión, con el presente estudio se facilita informacion de relevancia para el tratamiento de infecciones multirresistentes, contexto en el cual, aunque Colistin es eficaz, presenta una alta incidencia de nefrotoxicidad, cuestionando su seguridad. Además, Las bacterias gramnegativas y enterobacterias demuestran alta resistencia antimicrobiana, con mecanismos de resistencia enzimáticos y no enzimáticos lo que incrementa la dificultad del tratamiento. Por lo tanto, Estos hallazgos destacan la urgencia de utilizar alternativas de tratamiento más seguras.

7.- Referencias bibliográficas

1) Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. J Anaesthesiol Clin Pharmacol [Internet]. 2017[Citado el 11 de octubre de 2023];33(3):300. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/joacp.joacp_349_15.

2) Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. Ther Adv Infect Dis [Internet]. 2016[Citado el 11 de octubre de 2023];3(1):15–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/2049936115621709.

3) Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. Perspect Medicin Chem [Internet]. 2014[Citado el 11 de octubre de 2023];6:PMC.S14459. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4137/pmc.s14459.

4) Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2019[Citado el 11 de octubre de 2023];1–8. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51470/v43e652019.pdf?sequence=1

5) MINSAL. Plan nacional contra la resistencia a los antimicrobianos. [Internet] agosto de 2017 [citado 11 de octubre de 2023]. p.7-8. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/08/Plan-Nacional-contra-la-resistencia-a-los-antimicrobianos.pdf.

6) López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Med Intensiva [Internet]. 2011 [Citado el 11 de octubre de 2023];35(1): p.41–53. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2010.07.011.

7) Peláez Sánchez O, Más Bermejo P. Brotes, epidemias, eventos y otros términos epidemiológicos de uso cotidiano. Rev Cub Salud Publica [Internet]. 2020 [citado el 12 de octubre de 2023];46(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662020000200003&lng=es.

8) Who.int. [citado el 16 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/antimicrobial-resistance.

9) Borja JN, Diaz CE, Chele CM, Ortega JM, Morales GL, Basantes LT, et al. Microorganismos multirresistentes en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Norte Los Ceibos, Ecuador. 2021[Citado el 12 de octubre de 2023]; Disponible en: http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.5451417.

10) Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic análisis. The Lancet [Internet]. 2022 [Citado el 13 de octubre de 2023] ;399(10325): p.629–655. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02724-0.

11) Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. Microbiol Spectr [Internet]. 2016[Citado el 13 de octubre de 2023];4(2). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015.

12) Natalia T. Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana [Internet]. Edu.ar. [citado el 13 de octubre de 2023]. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/136280/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y

13) Bisso-Andrade A. Resistencia a antimicrobianos. Rev Soc Peru Med Interna [Internet] 2018 [Citado el 13 de octubre de 2023];31(2). p.50-59. Disponible en:https://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/revista_vol_23_2/SPMI%202018-2%20%20Resistencia%20a%20los%20antimicrobianos.pdf.

14) Rojas G, Ulate L. Resistencia Antimicrobiana: Microorganismos mas resistentes y antibioticos con menor actividad. Revista medica de Costa Rica y Centroamerica [Internet] 2016 [Citado el 13 de octubre de 2023] p.757-763. Disponible en: https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/621/art03.pdf.

15) Morejón García Moisés. Betalactamasas de espectro extendido. Revista cubana de medicina [Internet]. 2013 [Citado el 14 de octubre de 2023];52(4):272-280. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000400006&lng=es.

16) Martínez Rojas Dianny Del Valle. Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología [Internet]. 2009 [Citado el 14 de octubre de 2023];29(2):78-83. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000200003&lng=es.

17) Darby EM, Trampari E, Siasat P, Gaya MS, Alav I, Webber MA, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. Nature Reviews Microbiology [Internet] 2023 [Citado el 30 de julio de 2023];21(5):280–295. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y.

18) Khan A, Miller WR, Arias CA. Mechanisms of antimicrobial resistance among hospital-associated pathogens. Expert Review of Anti-Infective Therapy [Internet] 2018 [Citado el 30 de julio de 2023];16(4):269–287. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2018.1456919.

19) T2 Texto Clase 2-Genética y Transm Horiz-Centron 2020.pdf [Internet]. [citado 14 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2020-07/T2%20Texto%20Clase%202-Gen%C3%A9tica%20y%20Transm%20Horiz-Centron%202020.pdf.

20) Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. Ann Intensive Care [Internet]. 2015[Citado el 14 de octubre de 2023];5(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0.

21) Soucy SM, Huang J, Gogarten JP. Horizontal gene transfer: building the web of life. Nature Review Genetics [Internet]. 2015 [Citado el 15 de octubre de 2023];16(8):472–482. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/nrg3962.

22) Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally: Current Opinion in Infectious Diseases [Internet] diciembre de 2019 [Citado el 15 de octubre de 2023];32(6):609-616. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000608.

23) Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2019[Citado el 16 de octubre de 2023];19(1):56–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30605-4.

24) Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. Enfermedades Infecciosas Microbiologia Clinica [Internet]. 2014 [Citado el 16 de octubre de 2023];32: 4–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x(14)70168-5.

25) Vera-Leiva Alejandra, Barría-Loaiza Carla, Carrasco-Anabalón Sergio, Lima Celia, Aguayo-Reyes Alejandro, Domínguez Mariana et al. KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. Rev. niño. infectol. [Internet]. Octubre de 2017 [citado 16 de octubre de 2023]; 34(5): 476-484. Disponible en :http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000500476.

26) Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae, a key pathogen set for global nosocomial dominance. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2015 [Citado el 16 de octubre de 2023] ;59(10):5873–5884. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/aac.01019-15

27) Paterson D, Doi Y. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2015[Citado el 15 de octubre de 2023];36(01):074–84. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1544208.

28) González-Rocha G, Vera-Leiva A, Barría-Loaiza C, Carrasco-Anabalón S, Lima C, Aguayo-Reyes A, et al. Infectología al Día [Internet]. Conicyt.cl. [citado el 16 de octubre de 2023]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n5/0716-1018-rci-34-05-0476.pdf

29) Andrade FF, Silva D, Rodríguez A, Pina-Vaz C. Colistin update on its mechanism of action and resistance, present and future challenges. Microrganismos [Internet]. 2020 [Citado el 17 de octubre de 2023];8(11):1716. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8111716

30) Velkov T, Thompson PE, Azad MAK, Roberts KD, Bergen PJ. History, chemistry and antibacterial spectrum. En: Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham: Springer International Publishing [Internet] 2019 [Citado el 17 de octubre de 2023] p. 15–36. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16373-0_3

31) Domalaon R, Berry L, Tays Q, Zhanel GG, Frank Schweizer. Development of dilipid polymyxins: Investigation on the effect of hydrophobicity through its fatty acyl component. Bioorg Chem [Internet]. 2018[Citado el 17 de octubre de 2023];80:p.639–648. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.07.018

32) Yendewa GA, Griffiss JM, Gray WA, Healen A, Proskin HM, Fulton SA, et al. Dosing colistimethate every 8 h results in higher plasma concentrations of active colistin than every 12-hourly dosing without increase in nephrotoxicity: A phase 1 pharmacokinetics trial in healthy adult volunteers. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2022[Citado el 17 de octubre de 2023];11(4):490. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11040490

33) The European Medicines Agency (EMA). Science, Medicines, Health. Review under Article 5 (3) of Regulation EC (No) 726/2004: Polymyxin-base products [Internet] 2015 [Citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: http:// www.ema.europa.eu/docs/en_GB/documentlibrary/Report/2015/05/WC500187326.pdf

34) Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy [Internet]. 2019[Citado el 19 de octubre de 2023];39(1):10–39. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/phar.2209

35) Rosales R, Rojas L, Zamora F, Izquierdo G, Benavides C, Gonzalez C. Desafio en la dosificacion de colistin: actualizacion de las recomendaciones disponibles. Revista Chilena de Infectologia [Internet] 2018 [Citado el 19 de octubre de 2023]: 35(2): 105-116. Disponible en:http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200105

36) Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. Clin Infect Dis [Internet]. 2016[Citado el 20 de octubre];ciw839. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw839

37) Nazer LH, Anabtawi N. Optimizing colistin dosing: Is a loading dose necessary? Am J Health Syst Pharm [Internet]. 2017[Citado el 21 de octubre de 2023];74(1):e9–16. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2146/ajhp150876

38) Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against Acinetobacter baumannii in murine thigh and lung infection models. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2010[Citado el 22 de octubre de 2023];65(9):1984–90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq226

39) Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. Future Microbiol [Internet]. 2013[Citado el 22 de octubre de 2023];8(6):p.711–724. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2217/fmb.13.39

40) El-Sayed Ahmed MAE-G, Zhong L-L, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian G-B. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). Emerg Microbes Infect [Internet]. 2020[Citado el 22 de octubre de 2023];9(1):868–85. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133

41) MINSAL. Guias de prácticas clínicas GES Prevención secundaria de la enfermedad renal crónica [Internet]. 2017 [Citado el 22 de octubre de 2023]; p.1-54. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/2017.10.24_ENFERMEDAD-RENAL-CRONICA.pdf

42) Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: A systematic review. JAMA [Internet]. 2015[Citado el 23 de octubre de 2023];313(8):837. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.0602

43) Huidobro E. Juan Pablo, Tagle Rodrigo, Guzmán Ana María. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. Rev.méd. Chile [Internet]. Marzo de 2018 [citado 23 de octubre de 2023]; 146(3): 344-350. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344.

44) Joannidis M, Meersch-Dini M, Forni LG. Acute kidney injury. Intensive Care Med [Internet]. 2023[Citado el 23 de octubre de 2023];49(6):665–688. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-023-07061-4

45) Narvaez Alvarez JE, Galarza Páliz FG, Proaño Sánchez ME, Ortiz Pineda TA. Insuficiencia Renal Aguda. [Internet]. 2022 [citado el 23 de noviembre de 2023];6(4):87–95. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-317

46) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Official Journal of the International Society of Nephrology. [Internet]. Marzo de 2012[citado el 23 de octubre de 2023];2(1). p.1-141. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf

47) KDIGO 2023 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [Internet]. Julio de 2023 [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf

48) Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2015[Citado el 24 de octubre de 2023];71(7):801–810. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1865-4.

49) Meraz-Muñoz A, Gomez-Ruiz I, Correa-Rotter R, Ramirez-Sandoval JC. Chronic kidney disease after acute kidney injury associated with intravenous colistin use in survivors of severe infections: A comparative cohort study. J Crit Care [Internet]. 2018[Citado el 24 de octubre de 2023];44:244–248. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.11.022

50) Ciftci A, Izdes S, Altintas ND. Factors determining nephrotoxicity and mortality in critical care patients receiving colistin. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2018[Citado el 24 de octubre de 2023];11(12):912–918. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3855/jidc.9443

51) Temocin F, Erdinc S, Tulek N, et al. Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity. J Infect Diseases [Internet]. 2015 [Citado el 24 de octubre de 2023];68: 318-320. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/68/4/68_JJID.2014.223/_pdf/-char/ja

52) Kim EJ, Kim ES. Exploring new predictors of colistin-associated nephrotoxicity. Infect Chemother [Internet]. 2018[Citado el 24 de octubre de 2023];50(3):283. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3947/ic.2018.50.3.283

53) Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study. Ann Clin

Microbiol Antimicrob [Internet]. 2018[Citado el 24 de octubre de 2023];17(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12941-018-0262-0

54) EUCAST. Recommendations for MIC determination of colistin (polimyxin E) [Internet] 2021[Citado el 25 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2021/Colistin_general_consultation_October_2021.pdf.

55) Xie J, Ding C, Li J, Wang Y, Guo H, Lu Z, et al. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. J Med Virol [Internet]. 2020[Citado el 25 de octubre de 2023];92(10):2004–2010. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25930.

56) Noor FM, Islam MM. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: A meta-analysis. J Community Health [Internet]. 2020[Citado el 25 de octubre de 2023];45(6):1270–1282. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s10900-020-00920-x

57) Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2009[Citado el 25 de octubre de 2023];53(8):3430–3436. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/aac.01361-08

58) Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2011[Citado el 25 de octubre de 2023];55(7):3284–3294. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/aac.01733-10

59) Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: Population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2012[Citado el 26 de octubre 2023];56(8):4241–4249. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/aac.06426-11

60) Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K, Ioannidis K, Tsagkari V, Galani L, et al. Colistin population pharmacokinetics after application of a loading dose of 9 MU colistin methanesulfonate in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2015[Citado el 27 de octubre de 2023];59(12):7240–7248. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/aac.00554-15

61) Haseeb A, Faidah HS, Alghamdi S, Alotaibi AF, Elrggal ME, Mahrous AJ, et al. Dose optimization of colistin: A systematic review. Antibiotics (Basel) [Internet].

2021[Citado el 27 de octubre 2023];10(12):1454. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10121454

62) Katip W, Meechoui M, Thawornwittayakom P, Chinwong D, Oberdorfer P. Efficacy and safety of high loading dose of colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: A prospective cohort study. J Intensive Care Med [Internet]. 2019[Citado el 27 de octubre de 2023];34(11–12):996–1002. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/0885066617725694.

63) Trifi A, Abdellatif S, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Oueslati M, et al. Efficacy and toxicity of high-dose colistin in multidrug-resistant Gram-negative bacilli infections: A comparative study of a matched series. Chemotherapy [Internet]. 2016[Citado el 28 de octubre de 2023];61(4):190–196. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1159/000442786.

64) Bergen PJ, Li J, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW. 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. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2008[Citado el 28 de octubre de 2023];61(3):636–42. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm511.

65) Ahmadpour F, Shaseb E, Izadpanah M, Rakhshan A, Hematian F. Optimal dosing interval of intravenous Colistin monotherapy versus combination therapy: A systematic review and meta-analysis. Eur J Transl Myol [Internet]. 2022[Citado el 29 de octubre de 2023]; Disponible en: http://dx.doi.org/10.4081/ejtm.2022.10833.

66) Katip W, Uitrakul S, Oberdorfer P. A comparison of colistin versus colistin plus meropenem for the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in critically ill patients: A propensity score-matched analysis. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2020[Citado el 30 de octubre de 2023];9(10):647. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9100647.

67) Huang C, Chen I, Tang T. Colistin monotherapy versus colistin plus meropenem combination therapy for the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infection: A meta-analysis. J Clin Med [Internet]. 2022[Citado el 30 de octubre de 2023];11(11):3239. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/jcm11113239.

68) Katip W, Oberdorfer P, Kasatpibal N. Effectiveness and nephrotoxicity of loading dose colistin–meropenem versus loading dose colistin–imipenem in the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infection. Pharmaceutics [Internet]. 2022[Citado el 30 de octubre de 2023];14(6):1266. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14061266.

69) Shields RK, Anand R, Clarke LG, Paronish JA, Weirich M, Perone H, et al. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by

KDIGO criteria. PLoS One [Internet]. 2017[Citado el 01 de noviembre];12(3):e0173286. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173286.

70) Lee Y-J, Wi YM, Kwon YJ, Kim SR, Chang S-H, Cho S. Association between colistin dose and development of nephrotoxicity. Crit Care Med [Internet]. 2015[Citado el 01 de noviembre de 2023];43(6):1187–93. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000931.

71) Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A III, et al. Resurgence of colistin: A review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. Pharmacotherapy [Internet]. 2010[Citado el 02 de noviembre de 2023];30(12):1279–1291. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.12.1279.

72) Hassan MM, Gaifer Z, Al-Zakwani IS. Incidence and risk factors of nephrotoxicity in patients on colistimethate sodium. Int J Clin Pharm [Internet]. 2018[Citado el 03 de noviembre de 2023];40(2):444–449. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s11096-018-0607-y

73) Alotaibi FM, Alshehail BM, Al Jamea ZAH, Joseph R, Alanazi AH, Alhamed NA, et al. Incidence and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity associated with the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: A retrospective study in a tertiary care hospital, Saudi Arabia. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2022[Citado el 03 de noviembre];11(11):1569. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11111569.

74) Farah RI, Alfuqaha OA, Younes AR, Mahmoud HA, Al-Jboor AM, Karajeh MM, et al. Prevalence and mortality rates of acute kidney injury among critically ill patients: A retrospective study. Crit Care Res Pract [Internet]. 2023[Citado el 04 de noviembre de 2023];2023:1–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2023/9966760.

75) Almangour TA, Aljabri A, Al Musawa M, Almohaizeie A, Almuhisen S, Damfu N, et al. Ceftolozane-tazobactam vs. colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: a multicentre cohort study. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2022[Citado el 04 de noviembre de 2023];28:288–294. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2022.01.023

76) Van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis [Internet]. 2018[Citado el 04 de noviembre de 2023];66(2):163–71. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix783

77) Chen J, Hu Q, Zhou P, Deng S. Ceftazidime–avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. Infection [Internet]. 2024[Citado el 04 de

noviembre de 2023];52(1):19–28. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s15010-023-02108-6.

78) Karampatakis T, Tsergouli K, Lowrie K. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam compared to other antimicrobials for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains, a systematic review and meta-analysis. Microb Pathog [Internet]. 2023[Citado el 04 de noviembre de 2023];179(106090):106090. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106090.

79) Hansen GT. Continuous evolution: Perspective on the epidemiology of carbapenemase resistance among Enterobacterales and other gram-negative bacteria. Infect Dis Ther [Internet]. 2021[Citado el 04 de noviembre de 2023];10(1):75–92. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s40121-020-00395-2.

80) Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The current burden of carbapenemases: Review of significant properties and dissemination among Gram-negative bacteria. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2020[Citado el 04 de noviembre de 2023];9(4):186. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9040186.

81) Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it. Molecules [Internet]. 2020[Citado el 05 de noviembre];25(6):1340. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/molecules25061340.

82) Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, Gebel J, Goroncy-Bermes P, Hartemann P, et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? GMS Hyg Infect Control [Internet]. 2017[Citado el 06 de noviembre];12:Doc05. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3205/dgkh000290.

83) Gauba A, Rahman KM. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2023[Citado el 06 de noviembre];12(11):1590. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12111590.

84) De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2020[Citado el 07 de noviembre de 2023];33(3). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00181-19.

85) Denissen J, Reyneke B, Waso-Reyneke M, Havenga B, Barnard T, Khan S, et al. Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. Int J Hyg Environ Health [Internet]. 2022[Citado el 07 de noviembre de 2023];244(114006):114006. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114006.

86) Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin T-J, Cheng Z. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv [Internet]. 2019[Citado el 07 de noviembre de 2023];37(1):177–192. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013