CARACTERIZACION DE PACIENTES TRATADOS CON POLIMIXINA B EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE 2008– FEBRERO 2010: EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD

EXPERIANCIA CLINICA CON POLIMIXINA B

SERIE DE CASOS

RAFAEL ACOSTA MERLANO

CARLOS MORALES PERTUZ

DANIEL SANTA BOTERO

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

SANTA FE DE BOGOTA, DC

2010

CARACTERIZACION DE PACIENTES TRATADOS CON POLIMIXINA B EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE 2008– FEBRERO 2010: EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD

SERIE DE CASOS

INFORME FINAL PRESENTADO COMO REQUISITO PROYECTO DE GRADO PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO INTERNISTA

RAFAEL ACOSTA MERLANO

CARLOS MORALES PERTUZ

DANIEL SANTA BOTERO

TUTOR DEL PROYECTO:

Dr. CARLOS GOMEZ

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

SANTA FE DE BOGOTA, DC

2010

CONTENIDO

1. INTRODUCCION
2. FUNDAMENTO TEORICO
3. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA
4. JUSTIFICACION
5. OBJETIVOS
    - 5.1.1.General
    - 5.1.2.Específicos
6. METODOLOGIA
    - 6.1.1.Tipo y diseño general del estudio
    - 6.1.2.Población blanco
    - 6.1.3.Criterios de inclusión
    - 6.1.4.Criterios de exclusión
    - 6.1.5.Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y método para el control de calidad de los datos
    - 6.1.6.Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos
7. VARIABLES
    - 7.1.1. Definición
    - 7.1.2. Operacionalización
    - 7.1.3. Tipo de variable
8. CRONOGRAMA
9. PRESUPUESTO
10. RESULTADOS
11. DISCUSION
12. CONCLUSIONES
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
14. TRAYECTORIA DE LOS INVESTIGADORES
15. ANEXOS

1. INTRODUCCION

La emergencia de gérmenes gram negativos multidrogoresistentes y el desarrollo limitado de nuevos antibióticos ha evidenciado la necesidad de retomar opciones terapéuticas utilizadas en el pasado y abandonadas por toxicidad como es el caso de polimixina B para dar manejo a este tipo de infecciones que se caracterizan por generar una alta morbilidad y mortalidad, sin embargo se requiere experiencia con este tipo de medicamentos a la luz de las nuevos retos que se imponen en el tratamiento de estos pacientes que presentan con frecuencia múltiples comorbilidades y por lo tanto mayor riesgo de eventos adversos.

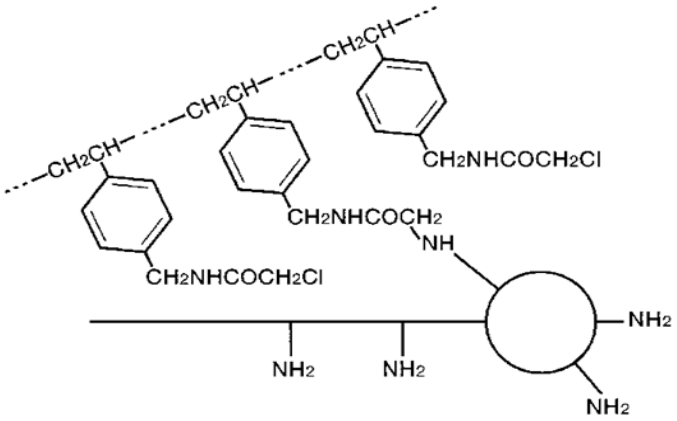
De cinco polimixinas originalmente descritas (secuencialmente llamadas de Polimixina A a la E) dos tienen usos en los escenarios clínicos actuales: Polimixina B y polimixina E (colistina) ambos detergentes polipeptidicos cationicos ciclos. Actualmente en el mundo existen datos escasos de la experiencia clínica del mismo y en Colombia hasta el momento no hay datos reportados al respecto, es por ello que queremos con nuestra experiencia con el uso de Polimixina servir como base para otras instituciones de salud y poder demostrar de forma clara, cual es la utilidad actual de este medicamento cuales son su ventajas, eficacia y perfil de seguridad.

Con el fin de resolver esta inquietud el grupo de investigación reporta una serie de casos. Este tipo de estudio genera información que puede ser base para futuros estudios analíticos. Además es de bajo costo y contamos con la información a través de las historias clínicas del archivo del Hospital Militar Central.

Los datos obtenidos serán utilizados para realizar el análisis necesario con el fin de conocer las características clínicas y epidemiológicas relevantes de estos pacientes, el tratamiento realizado, la evolución clínica y generar una aproximación del costo de atención en nuestra institución.

2. FUNDAMENTO TEORICO

Las Polimixinas son un grupo de antibióticos polipeptidicos cationicos, que se encuentra integrados por 5 compuestos (Polimixina A – E), descubiertos alrededor de 1947; la colistina o Polimixina E fue el primer antibiótico descubierto en Japón en 1949; se aislaron a partir de especies de *Bacilus spp* (la Polimixina B aislada como producto no ribosomal del *Paenibacillus polymyxa* la Colisitina fue aislado a partir del *Bacillus colistinu);* la estructura molecular de la polimixina consiste en una cadena lateral de ácidos grasos que puede ser el acido 6 metil optanoico o el acido 6 metil eptanoico; unidos a un anillo peptidico policatiónico de alrededor de 8 a 10 aminoácidos (ver grafico), lo que les confiere sus propiedades anfipáticas, permitiendo asi una adecuada distribución en soluciones acuosas y no acuosas. Existen derivados derivados de la polimixina B , siendo tratada con formaldehido y bisulfato de sodio, obteniendo sulfometil y metanesulfonato de polimixina, obtenidos a partir de el reemplazo de alguno o todos de los grupos aminos referidos; logrando asi que estos sean menos tóxicos, pero así mismo menos activos que las moléculas de las cuales se originan(9).



Estructura molecular de la Polimixina B

En realidad existen muy pocos datos actuales sobre el comportamiento farmacocinético de estas moléculas, la gran mayoría de los datos recopilados subyacen en estudios realizados al final de la década de los 60´s y 70´s, además los datos de la polimixina B son extrapolados a partir de su uso intramuscular – no usada actualmente por el dolor generado- y los datos de la Colistina en un subgrupo especifico: Los pacientes con fibrosis quística, Razón por la cual es difícil extrapolar los datos a la población general (13). Sin embargo estudios recientes realizados en n seres humanos en el contexto del cuidado crítico encuentran que: ninguna de las polimixinas se absorbe por vía oral; La unión a proteínas en suero es del 79 – 92%. Vida media es de 4.5 – 6 horas. Esta se prolonga en pacientes con enfermedad renal. La distribución en LCR, tracto biliar, líquido pleural y líquido articular es pobre (1,4). Particularmente en LCR las concentraciones en pacientes con meningitis, alcanzadas luego de dosis intravenosa son solo ligeramente superiores a el MIC de la mayoría de patógenos nosocomiales con las cuales

se usa, razón por la cual se debe tener un bajo umbral para la administración intratecal, las cuales son generalmente bien toleradas; En infecciones del SNC la dosis de la polimixina B es de 5 mg intraventricularmente (14,15,16). Las polimixinas son pobremente dializadas y hay mínimo metabolismo hepático o excreción biliar. Se ha documentado en estudios in vitro efecto bactericida de la Polimixina B dependiente de concentración, con efecto leucocitario post antibiótico para P. Aureuginosa, mostrando crecimiento retardado en dicho germen, no asi para los aislamientos de A. Baumannii multirresistente razón por la cual se ha sugerido el uso de regímenes de tres dosis para dicho patógeno en estos estudios, sin que se haya producido recomendación clínica a este respecto. Existen datos limitados sobre sinergismo antibiótico, sin embargo se ha documentado que en cepas suceptibles, existe sinergia al adicionar Ceftazidime, Rifampicina; TMP SULFA, imipenem, cefepime y azitromicina (5,6).

La dosis recomendada en paciente sano es de : 1.5 2.5 mg Kg día / 15000 a 25000 U Kg día EV en infusión continua o dividida cada 12 horas en un periodo de 60 a 90 min. (1 mg de polimixina B equivale a 10.000 IU.). No existen estudios clínicos que evalúen la dosis ideal en pacientes con insuficiencia renal o en estado crítico. Existen estudios en los cuales se evaluó la administración en aerosol de la medicación en pacientes con infecciones respiratorias por gérmenes gram negativos multirresistentes, mas sin embargo esta es equiparable a la administración endovenosa en cuanto a rata de éxito y ocurrencia de efectos adversos(2).

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE LA POLIIMIXINA B

C MAX	8 mg/L
TIEMPO C MAX	2H
VIDA MEDIA	6H
VIDA MEDIA CON FALLA RENAL	48 A 72 H
ELIMINACION	60% VIA RENAL
VOLUMEN DE DISTRIBUCION	ND
UNION A PROTEINAS	79-92%***

Datos tomados de: Evans ME, Ecola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. Ann Pharmacother 1999 *** Datos de: Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G, et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. Clin Infect Dis 2008;47(10):1298–304.

La actividad bactericida de la polimixina B resulta de la unión a fosfolipidos de la membrana externa, lo cual causa desestabilización de la pared celular, aumento de la permeabilidad y muerte celular, esto ocurre por 3 mecanismos:

1. las Polimixinas son moléculas catiónicas que electroestáticamente se unen a los fosfolipidos aniónicos de membrana bacteriana, uniéndose específicamente a los iones Ca++ y Mg ++ que estabilizan las moléculas del lipopolisacárido, inestabilizandolo y generando alteraciones de permeabilidad.

2. Polimixinas son agentes anfipáticos tenso activos que contiene grupos tanto lipofilicos como lipofobicos, Penetran en la celda de las membranas e interactuar con los fosfolipidos de la membrana, dando lugar a alteraciones de la permeabilidad de la membrana y muerte celular, generando además susceptibilidad a antibióticos hidrofobicos luego del uso de las polimixinas. La parte de la molécula que ejerce la mayor acción es su cola hidrofobica, siendo el nonapeptido restante de menor importancia clínica.

3. En estudios animales han demostrado bloquear los efectos biológicos de las endotoxinas, encontrándose en relación con la unión al LPS bacteriano(6).

Las polimixinas son bactericidas contra bacilos aeróbicos gram negativos con uso principalmente en las baterías multiresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Escherichia coli.* existe además actividad considerable contra *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella y Haemophilus sp.* en general existen germenes con resistencia intrínseca y por lo general no son efectivas contra germenes como : *Proteus*, *Providencia*, *Burkholderia*, *Brucella*, *Chromobacterium*, *Neisseria*, y *Serratia*. Además de Gram positivos y hongos (7,10,11,12).

Colistina (Polimixina E) y Polimixina B son las únicas polimixinas disponibles actualmente en el mercado. Su composición química difiere en un aminoácido (D fenilalanina reemplaza a D leucina) Ambas se unen al componente A de los lipolisacaridos de las bacterias gram negativas, resultando en una potente actividad anti endotoxina.

La resistencia intrínseca estos agentes, se ha relacionado con mutaciones de la fracción A del LPS, lo cual confiere pobre unión al sitio de acción, en el caso del *Proteus,* se ha relacionado con la molécula de 4´ fosfato, la cual se une a la 4´ amino 4´deoxy arabinopiranosa; y se encuentran en relación con la activación de sistemas enzimáticos regulatorios denominados PmrA/PmrB y PhoP/PhoQ. Cambios similiares se han hallado en aisalamientos de B. cepacea y Chromobacterium violaceum.

Aunque es poco común la resistencia adquirida, se ha comprobado en *Salmonella* y *E. coli* en las cuales se produce una sustitución en los grupos fosfatos en el lipopolisacárido, lo que disminuye la afinidad en el sitio de unión. El desarrollo de resistencia en P. aureuginosa es mucho más complejo y se han postulado dos mecanismos: uno relacionado con el cambio en los fosfolipidos de membrana de unos fosfolipidos acidos, a unos fosfolipidos neutros, que alteran la capacidad de unión del medicamento y se encuentra en relación con exposición a dosis crecientes de polimixina en los cultivos; se ha notado que la expresión de los sistemas PmrA/PmrB se encuentran regulados por la proporción de Mg++. Un segundo mecanismo mediado genéticamente se debe al aumento de síntesis de la proteína H1 en la membrana externa, esta produce un reemplazo funcional de los iones divalentes de Mg++, afectando la vía final común de acción de las polimixinas.

Existe además otro tipo de resistencia relacionada con la síntesis de bombas de eflujo, encontrada en patógenos como la *Yersinia spp.*

Cuando la resistencia está presente sin embargo, hay resistencia cruzada completa entre las polimixinas, no se ha documentado presencia de heteroresistencia.

El punto de corte del MIC por encima del cual se asume como resistente aun no está estandarizado y existen puntos de cohorte para tal fin recomendados por diferentes sociedades científicas; por ejemplo: el instituto de estándares clínicos y de laboratorio (CSLI), refiere puntos de cohorte para P. aureuginosa de < 2 µcg/ml para ser considerada susceptible, entre 2 – 8 µcg/ml intermedia y > 8µcg/ml resistente. Para A. Baumanii se considera suceptible con MIC < 2µcg/ml y se considera resistente MIC > 4µcg/ml. Mientras la Sociedad británica de quimioterapia antimicrobiana recomienda puntos de cohorte de < 4 y >4 µcg/ml para Considerarse susceptible y resistente respectivamente, recomendación que se hace para *P. Aeruginosa* y Enterobacterias, La sociedad Francesa de microbiología recomienda puntos de cohorte de < 2 y >2 µcg/ml como suceptible y resistente respectivamente, para todas las especies. Además se ha documentado que la proporción de algunos cationes como el Ca++ y Mg ++, pueden ejercer influencia sobre la actividad de las polimixinas, un estudio reciente demostró que un aumento en las concentraciones de Ca++ de 25 a 75 µcg/ml, aumenta ligeramente el valor del MIC necesario para inhibir el crecimiento de Pseudomona y Acinetobacter; previamente se había demostrado que la disminución de Mg++ , disminuye la actividad de la polimixina. Sin embargo, estos hallazgos necesitan mayor investigación al respecto(8).

Debido a dicha divergencia es difícil encontrar datos equiparables en diferentes regiones del mundo, sin embargo los datos que surgen del uso de esta medicación, surgen de dos escenarios principalmente: los pacientes con fibrosis quística y los pacientes en la unidad de cuidado intensivo. La mayoría de los datos reportados de manera colectiva se encuentran en la base de datos de vigilancia SENTRY , la rata reportada es menos del 5% para Pseudomona y Acinetobacter y 6.7% para K. Pneumoniae. En otros reportes la resistencia va del 0 al 10%, diferencias que pueden fluctuar debido a puntos de cohorte del MIC y diferencias metodológicas en el desarrollo de los estudios. El éxito de la terapia objetivizada en mejoría clínica de los pacientes es baja, y lo cual es un reflejo de la severidad de las enfermedades subyacentes, la gran mayoría de los pacientes se encuentran en cuidados intensivos y han recibido un curso previo de antibioticoterapia de amplio espectro, en un estudio en el cual se evaluó a los pacientes con neumonía debida a P aeruginosa multirresistente y A. baumanii, se encontró mejoría clínica en solo el 25% de estos, aunque en algunas otras series esta cifra alcanzaba el 60%. En cuanto a la erradicación del patógeno de vías respiratorias, los resultados también fueron poco alentadores, con cifras del 33% al 67% el en el mejor de los casos(2).

En el contexto de los pacientes con fibrosis quística, existen pocos datos para la medicación de polimixina b, mas sin embargo se han utilizado derivados de la polimixina E (colestimato) documentándose mejoría clínica y de parámetros espirometricos con el uso del colestimato en aerosol, siendo comparable un curso de 14 días con medicación en aerosol vs endovenosa (2,5).

La toxicicidad relacionada con las polimixinas ubicarse dentro de los datos obtenidos en estudios iniciales (décadas de los 60´s y 70´s), entre los registrados se encuentran las reacciones alérgicas: de que se presentan hasta en un 2% los pacientes expuestos y dentro de

la presentación clínica se observan: fiebre, eosinofilia y rash maculopapular. Es notorio en este periodo el registro de efectos adversos de tipo neurológico: que tienen presentaciones clínicas que se encuentran den el espectro desde parestesias, ptosis, diplopía y nistagmus, hasta ataxia que se presentan en un rango del 7 al 27%, en estudios más recientes sin embargo la rata de producción de neurotoxiciddad es de aproximadamente el 7%, teniendo para ello algunos factores de riesgo identificados tales como: uso concomitante de relajantes musculares, drogas con actividad a nivel del SNC, uso de cortico esteroides(1).

El compromiso renal es un efecto adverso llamativo y frecuente con el uso de dicha medicación, encontrándose en algunas series hasta el 6-14 % de los pacientes; se estima que la alteración en la función renal va hasta el 20% de los pacientes expuestos (dependiendo esto de la definición de lesión renal utilizada), presentándose típicamente al 4to día de tratamiento y persistiendo hasta 2 semanas luego del retiro de la medicación, mas se han reportado casos de falla renal oliguria irreversible; sin embargo, la necesidad de terapia de reemplazo renal en este grupo de pacientes es baja. Siendo uno de los Factores de riesgo asociados la anormalidad en la función renal previamente. La fisiopatología relacionada con la aparición de nefrotoxicidad no es aun dilucidada, sin embargo se ha propuesto que la polimixina B provoca disrupción de la integridad de la membrana celular de las células tubulares, lo cual conduce a inflamación y muerte celular(1).

3. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA

Población: Pacientes del HOMIC con infección por microorganismos multidrogoresisstente sensibles a la colistina durante el periodo de 2008 a febrero 2010

Intervención: Polimixina B

Resultados: Eficacia y perfil de seguridad

Pregunta de investigación: CARACTERIZACION DE PACIENTES TRATADOS CON POLIMIXINA B EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE OCTUBRE 2008– FEBRERO 2010: EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD

4. JUSTIFICACION

La emergencia de infecciones por gérmenes multirresistentes tiene gran impacto en la morbimortalidad de los pacientes afectados por dichas patologías; en el presente estudio se quiere caracterizar la población afectada y definir los desenlaces generados luego de la intervención del inicio del tratamiento con Polimixina B, este fármaco reemerge como alternativa terapéutica en este grupo de entidades; sin embargo la información existente es pobre y exigua en lo que refiere a fundamentos farmacocinéticas y farmacodinámicos, así como también a dosificación optima en circunstancias especiales tales como la lesión renal, evento que se presenta con frecuencia en el curso de tratamiento con este grupo de antimicrobianos. Esto es un reflejo del pequeño subgrupo de pacientes que ha sido objeto de estudio reciente , en el contexto de una patología creciente y con gran impacto económico, razón por la cual es de importancia suma, ahondar en las características y desenlaces que definen dicha población en nuestro contexto hospitalario.

5. OBJETIVOS

5.1.1 OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas, epidemiológicas, resultados y efectos adversos de los pacientes que recibieron manejo antibiótico con Polimixina B entre el periodo de 2008 y febrero de 2010 atendidos en el Hospital Militar Central

5.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Conocer la frecuencia de gérmenes multirresistentes en nuestra institución
2. Conocer la susceptibilidad de estos a la Polimixina B
3. Caracterizar las patologías y factores de riesgo para la presencia de dichos aislamientos
4. Evaluar los aislamientos bacteriológicos más frecuentes para los cuales fue utilizada la Polimixina B.
5. Determinar los desenlaces relacionados con el uso de Polimixina en cuanto a, eficacia terapéutica e impacto clínico
6. Evaluar la seguridad de este tipo de medicamento, describiendo los principales efectos adversos presentados durante el tratamiento e intentar establecer factores de riesgo para el desarrollo de estos.
7. Comparar nuestros resultados con la literatura médica existente hasta el momento y verificar similitudes o diferencias.

6. METODOLOGIA

6.1.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo de serie de casos retrospectiva (2008 – 2010)

6.1.2 POBLACION ESTUDIO

Pacientes atendidos en el hospital Militar central con infecciones multiresistente que recibieron manejo con Polimixina B

6.1.3 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con cultivos positivos para gérmenes multirresistentes, con sensibilidad reportada a colistina, quienes recibieron tratamiento con Polimixina B

6.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Paciente con aislamientos de gérmenes multirresistentes con manejo antibiótico diferente a Polimixina

6.1.5 MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda de los pacientes que recibieron Polimixina fue realizada directamente desde la oficina de autorización de medicamento no POS, en la cual se hizo la recolección de la información a través de la base de datos de formularios de autorización NO POS de los pacientes que fueron formulados con Polimixina en el periodo comprendido entre el mes de enero de 2008 y febrero de 2010.

Se obtuvo en la búsqueda de los registros un número total de 33 pacientes, Una vez obtenido el numero de cedula de cada uno de los pacientes, se procedió inicialmente a la búsqueda de las historias clínicas, se utilizo el sistema de archivo de historias clínicas virtuales del Hospital Militar Central Dinámica gerencial, en el cual se hizo la búsquedas de los 33 pacientes que figuraban como que habían recibido Polimixina; aquellas historias clínicas que no se encontraban registradas en el sistema, se buscaron en el archivo, siendo todas estas analizadas utilizando el instrumento de recolección de datos; para corroborar y aclarar los datos así como para realizar confirmación de los valores de creatinina reportados

en las historias clínicas utilizamos la base de datos de consulta de resultados de laboratorio, en los cuales se corroboraron también los resultados de cultivos de los gérmenes aislados en cada uno de los pacientes.

Una vez revisadas todas las historias clínicas y realizado el diligenciamiento completo del formato de recolección de datos, en el cual se especificaban cada una de las variables utilizadas, y luego de ser sometidos a revisión triple se transcribieron en una tabla de EXEL para ser analizadas posteriormente.

6.1.6 **ASPECTOS ETICOS**

Según la resolución 8430 se trata de una investigación de bajo riesgo, donde se utilizarán para la recolección de datos las historias clínicas disponibles en el Hospital Militar Central. No requiere consentimiento informado de acuerdo al diseño del estudio y durante la investigación se mantendrá la confidencialidad de las historias clínicas revisadas. No hay conflictos de interés ni existe apoyo de la industria farmacéutica

7. VARIABLES

La definición, operacionalización y tipo de variable utilizada se muestra a continuación:

Variable	**Definición conceptual**	**Definición Operativa**	**Operatividad**	**Tipo de variable**
Numero de Historia clínica	Número asignado al documento de historia clínica.	Ninguna	Ninguna	ninguna
Sexo:	se define sexo como la condición de masculinidad o feminidad	Hombre Mujer	masculino.1; femenino: 2.	dicotómica
Edad	Se define edad tiempo cronológico medido en años de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio	Número de años	Número de años	continua
Tipo de muestra	Se define tipo de muestra como el origen o tejido de cada uno de los aislamientos	Reporte de cultivos en Historias clínicas.	hemocultivos:1, orina: 2, secreción traqueal: 3, liquido peritoneal: 4, liquido pleural: 5, musculo- o tendón: 6, hueso: 7, secreción muscular u ósea: 8, liquido cefalorraquídeo: 9., sangre y orina: 10,orina y secreción traqueal: 11, sangre y secreción traqueal: 12.	nominal
Diagnostico	diagnostico anatómico principal según el germen aislado para el cual fue usado el medicamento a estudio	Diagnostico microbiológico consignado en historia clínica	bacteriemia: 1, neumonía: 2, empiema: 3, ivu: 4, peritonitis: 5, celulitis o ulcera sobreinfectada: 6, osteomielitis: 7, miositis: 8, traqueítis: 9, meningitis: 10, bacteriemia +ivu: 11, neumonia+ivu: 12, bacteremia+neumonia: 13	Nominal
Microorganismo	Patógeno aislado en los diferentes tejidos	Tipo de germen aislado	pseudomona mdr: 1; acinetobacter, baumannii mdr: 2; klebsiella pnuemoniae kpc: 3, serratia marcescens mdr: 4. e. coli mdr: 5., y las combinaciones, acinetobacter +klebsiella: 6,	Nominal

			pseudomona +acinetobacter: 7, pseudomona + e. coli: 8	
Días de antibiótico	como la duración total de la terapia con el antibiótico objeto del estudio Polimixina, siendo la mínima duración tomada en cuenta para el estudio de 48 h	Días antibiótico objeto del estudio	Número total de días de antibiótico	Continua
Reacción adversa	complicación derivada directamente del uso del antibiótico a estudio se asignaran valores según característica	Consignación en historia clínica de Reacción adversa derivada del uso del medicamento	falla renal (definido como la presencia de aumento de la creatinina sérica de la basal en 0.5, o un aumento de más del 50% o disminución del 50% en el clcr según la fórmula de cockcroft-gault.): 1, Neurotoxicidad : 2, reacciones alérgicas: 3, otras: 4. ninguno: 5	Nominal
Desenlace	final al terminar la terapia antibiótica o previo a ello	Registro de condición del paciente al terminar terapia antibiótico o durante la misma	muerte:1, cura:2 reinfección por germen diferente: 3,	Nominal
Tipo de paciente	condición inicial del paciente al momento del inicio de la terapia antibiótica, según el grado de severidad de la enfermedad	Estado de severidad del paciente que le condiciona sitio de ingreso a cuidado intensivo	Paciente uci:1, Paciente no uci: 2.	Dicotómica
Comorbilidad	presencia de otro tipo de patología no relacionada con el diagnostico microbiológico o que pudiese considerarse factor predisponente para la misma	Enfermedad preexistente en los pacientes asociada o no	Diabetes: 1; EPOC: 2; ERC:3; HIV:4; enfermedad coronaria:5 ninguno:6, otras:7, Diabetes + ERC: 8, ERC+otra: 9, Diabetes+ERC+enfermedad coronaria: 10	Nominal
Dosis de antibiótico	dosis total horaria administrada al paciente durante el	Dosis administrada de antibiótico	Dosis administrada de antibiótico	continua

	tiempo de duración de la terapia			
Días estancia en uci previo a diagnostico	Tiempo de duración en uci en días previo al diagnostico infeccioso. e inicio de tratamiento con el antibiótico objeto del estudio	Días de estancia en uci previo a diagnostico microbiológico	Días de estancia en uci previo a diagnostico	Continua
Creatinina al ingreso	nivel de creatinina en el paciente al inicio de la terapia antibiótica objeto del estudio	Valor de creatinina sérica en mg/dl, reportado en Historia clínica	Valor de creatinina sérica	Continua
Nivel de creatinina en falla renal	valor de creatinina del paciente que desarrollo falla renal , se tomara el valor en mg por dl.	valor de creatinina del paciente que desarrollo falla renal, se tomara el valor en mg por dl.	Valor de creatinina sérica	Continua
Día desarrollo falla renal	se tomara el valor del día de desarrollo de la falla renal posterior al inicio del antibiótico objeto del estudio.	Registro en historia clínica de numero de día de desarrollo de falla renal	Día de desarrollo de falla renal	Continua
Complejidad de paciente	define si el paciente se encuentra con ventilación mecánica	Presencia de soporte ventilatorio con Ventilador mecánico	ventilado: 1 no ventilado: 2	Dicotómica
Paciente quirúrgico	paciente que fue llevado a procedimiento quirúrgico, y en el que el proceso infeccioso se desarrollo posterior a la intervención	Registro en historia clínica de pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico	quirúrgico: 1 no quirúrgico: 2	Dicotómica

8. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	TIEMPO UTILIZADO
REALIZACION DE ANTEPROYECTO	3 HORAS SEMANALES
ELABORACION DE PROTOCOLO	4 HORAS SEMANALES
RECOLECCION DE DATOS	6 HORAS SEMANALES POR CADA INVESTIGADOR
ANALISIS DE DATOS	6 HORAS SEMANALES POR CADA INVESTIGADOR
REUNION DE RESULTADOS	6 HORAS SEMANALES POR CADA INVESTIGADOR

9. PRESUPUESTO

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	
EQUIPOS (Internet,	100.000
MATERIALES(Hojas, lapiceros tinta de impresora)	150.000
MATERIAL BIBLIOGRAFICO	100.000
SERVICIOS TECNICOS	50.000
TOTAL	

10. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre octubre del 2008 y febrero del 2010 se documentaron 25 pacientes que presentaban infección por gérmenes gram negativos Multidrogoresistentes que no eran candidatos al uso de carbapenemicos por las pruebas de susceptibilidad in vitro, por lo cual recibieron Polimixina B. La distribución por genero correspondía a 4 mujeres (16%) y 21 hombres (84%) con una edad promedio de 39 años (Rango 21 a 90 años). El diagnostico de infección por localización correspondía a bacteriemias 9/25(36%), peritonitis 5/25(20%), osteomielitis 2/25(8%), bacteriemia secundaria a IVU 2/25(8%), 1 caso de empiema, 1 caso de IVU, sin documentar positividad en hemocultivos. La frecuencia de agentes etiológicos fueron: *Pseudomonas aeruginosa MDR* 13/25 (52%), *Acinetobacter baumannii* MDR 6/25 (24%), *Klebsiella pneumoniae* KPC 2/25(8%) y 3 casos con infecciones mixtas por gram negativos MDR.

Como factores de riesgo para gérmenes multidrogoresistentes se midió el numero de días de antimicrobianos utilizados antes del aislamiento que motivo el uso de polimixina B promedio 13 (rango 3-33), exposición previa a quinolonas 4/25 (16%), carbapenemicos 4/25(16%) y 8/25(32%) recibieron beta lactamicos (incluyendo aquellos con antipseudomona). La sobrevida de los pacientes seguidos hasta 1 mes después del evento infeccioso 14/25 fue del 56%, el 60% requirieron manejo en UCI y 72% de los pacientes tenían como antecedente algún procedimiento quirúrgico. El promedio de estancia en días antes de la infección por el germen gram negativo multidrogoresistente fue de 20 días (rango de 4 a 29). El número de pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva fue 14/ 25 (56%).

Dentro de las reacciones adversas a medicamentos se encontró en primer lugar nefrotoxicidad 8/25 (32%), ningún paciente presento signos de neurotoxicidad. Llama la atención que a pesar de tratarse de un grupo de paciente con patología critica no se presentaron efectos adversos hasta en el 14/25 (56%). La mediana de la creatinina al ingreso fue de 0,66, con un promedio máximo alcanzado de creatinina de 2,44 en quienes desarrollaron nefrotoxicidad y que se presento a los 10.5 días de iniciada la terapia en promedio, la dosis utilizada en promedio fue de 1´.285.715 UI día que se encuentra dentro de los parámetros de dosis recomendados, para un individuo de 70 kg promedio de peso (18.000 U/kg/día). La mortalidad como desenlace en nuestra población fue de 9/25 (36%), alcanzando mejoría clínica en el restante 16/25 (64%).

GERMENES MULTIRRESISTENTES AISLADOS	NUMERO DE CASOS (%)
Pseudomona Aeruginosa	13 (52%)
Acinetobacter Baumannii	6 (24%)
Klebsiella Pneumoniae KPC	2 (8%)
Serratia Marcences	0 (NA)
E. Coli MDR	1 (4%)
Acinetobacter Baumannii + K. Pneumoniae KPC	1 (4%)
P. Aeruginosa+ A. Baumanii	3 (12%)
E. Coli + Pseudomona	1 (4%)

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MDR	**TOTAL (%)**
Uso de Antibióticos Previos**	23 (92%)
Días de estancia Hospitalaria promedio	20 d (4-29 d)
Pacientes Médicos	7 (28%)
Pacientes Quirúrgicos	18 (72%)
Uso de ventilación mecánica	14 (56%)
Estancia en UCI	15 (60%)

** β lactamicos (incluyendo aquellos con actividad antipseudomona). 8/25 (32%), Carbapenemicos 4/25 (16%), Quinolonas 4/25 (16%)

DESCENLACES POSTERIORES A LA TERAPIA	
MORTALIDAD	9/25 (36%)
REINFECCION	0/25 (0%)
NEFROTOXICIDAD**	8/25 (32%)
NEUROTOXICIDAD""	0/25 (0%)
MISCELANEOS++	1/25 (4%)

** Nefrotoxicidad definida como: aumento de creatinina serica >0.5 disminución de crcl del 50% con respecto al valor basal. "" Neurotoxicidad: definida como alteraciones del estado de conciencia, ataxia, parestesias, ptosis y diplopía. ++ Miscelaneos: definidos como rash o reacciones anafilácticas.

11. DISCUSION

La información recopilada en el transcurso del periodo de observación muestra el creciente número de pacientes afectados por germenes multidrogoresistentes, y el contexto en el cual se encuentran englobados, la gran mayoría en unidad de cuidado intensivo, sometidos a ventilación mecánica y otros elementos de soporte vital avanzado.

Tal vez el principal determinante de la aparición de dichos germenes, se encuentra consistentemente reportado en la literatura como el uso previo de antibioticoterapia de amplio espectro y la estancia en cuidado intensivo, lo cual se encuentra claramente plasmado en la revisión de casos de nuestro hospital en donde se encontró un porcentaje de el 92% y de el 60%de pacientes respectivamente , como hallazgo adicional en nuestra serie se encuentra una alta proporción de pacientes con patologías quirúrgicas (72%), como diagnostico inicial en el momento de su ingreso al hospital.

El tipo de gérmenes reportados en los aislamientos es altamente similar con la reportada en la literatura medica revisada, encontrándose a la cabeza la presencia de P. aeuruginosa con el 52% de los aislamientos y el A. Baumannii con el 24%; siendo la coinfeccion entre estos dos patógenos el tercer aislamiento en frecuencia con el 12% de la serie, sigueindo en orden de frecuencia la presencia de K. Pneumoniae y de manera llamativa solo fueron aislados dos casos de E. Coli MDR y ninguno de S. Marcences.

Los desencenlaces evaluados mostraron también una menor inicidencia con los reportados en la literatura medica , con una mortalidad en los casos estudiados que en nuestra serie llego al 36%, mientras que el promedio reportado en estudios internacionales llego a ser del 52%, e manera llamativa la presencia de neurotoxicidad que fue nula en el transcurso de la evaluación, a diferencia del 5-17% reportado por la mayoría de los estudios. Un hallazgo que guarda estrecha correlación con las características de los pacientes observados y que además estuvo acorde con los reportes de casos revisados, corresponde a la presencia de nefrotoxicidad , alcanzando en nuestra serie un 32%; es de anotar que no existe en la literatura medica actual estrategias de dosificación que aseguren la efectividad de la terapia en el contexto de la lesión renal y la presencia de estudios farmacocineticos y farmacodinamicos a este respecto es casi nula, las iniciativas de estudio se han enfocado en la colistina, mientras que los relacionados con polimixina b siguen siendo exiguas.

Si bien es cierto que el volumen de pacientes registrados en el transcurso del estudio, configuran una muestra pequeña, tiene el valor de reportar estadística local que es equiparable la escasa literatura existente en este tópico. Muestra similitudes entre nuestra población y los reportes internacionales y crea las argumentos para la construcción de una base de datos confiables, basada en un volumen mayor de pacientes que se seguirán en el transcurso de los próximos años. Enfatiza además la necesidad urgente de realizar estudios de farmacocinética y farmacodinamia, encaminados a establecer los parámetros de tratamiento y dosis optimas para germenes como el A. Baumannii , en el cual algunos sugieren

una dosificación de por lo menos tres veces por dia. Y el impacto de la presencia de lesión renal durante el curso del tratamiento medico, tema que por demás sigue siendo muy obscuro.

Si bien es cierto que en el pasado fue desestimado el uso habitual de la polimixina B, por la alta incidencia de efectos adversos, el horizonte epidemiológico y la ausencia de nuevas estrategias de antibioticoterapia , nos empuja cada vez mas a esgrimir viejas armas contra nuevos patógenos, que si bien es cierto no sean las ideales, son las únicas con las cuales contamos en el presente momento, razón por la cual se debe optimizar su conocimiento a través de investigación básica que arrojen luces sobre su manejo ideal, para optimizar los resultados clínicos en los contextos aplicados.

12. CONCLUSIONES

El uso de polimixina B es una opción terapéutica en nuestro medio como alternativa de terapia de rescate para infecciones por gérmenes gram negativos multidrogoresistentes. La nefrotoxicidad encontrada concomitante al uso de polimixina en esta indicación es similar a la encontrada en otras publicaciones, por lo que se requiere monitorización estrecha de la función renal y evitar otros la utilización concomitante de otros medicamentos nefrotoxicos si se utiliza este medicamento como terapia de rescate en infecciones por gérmenes gram negativos multidrogoresistentes. Debe llamarse la atención sobre la profunda necesidad de revaloración de esta arma terapéutica para optimizar su uso en el contexto de los germenes multidrogoresistentes.

13. REFERENCIAS BIBILIOGRAFICAS

1. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of evidence from old and recent studies. Crit Care 2006;10:R27.
2. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, Della-Latta P, Hammer SM, *et al*. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 2004; 54:566-9.
3. Bijayini Behera, Purva Mathur ,Anupam Das.Evaluation of susceptibility testing methods for polymyxin. International Journal of Infectious Diseases 14 (2010) e596–e601
4. Argyris Michalopoulos, MD, Matthew E. Falagas, MD. Colistin and Polymyxin B in Critical Care. Crit Care Clin 24 (2008) 377–391
5. Luke F. Chen, MBBS (Hons), Donald Kaye, MD. Current Use for Old Antibacterial Agents: Polymyxins, Rifamycins, and Aminoglycosides. Infect Dis Clin N Am 23 (2009) 1053–1075
6. Andrea L.H. Kwaa, Tze-Peng Lima, Jenny G.H. Low. Pharmacokinetics of polymyxin B1 in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 60 (2008) 163–167
7. Misagh Alipour a, Majed Halwani. Antimicrobial effectiveness of liposomal polymyxin B against resistan Gram-negative bacterial strains. International Journal of Pharmaceutics 355 (2008) 293–298.
8. Matthew E.Falagasa,b,c,∗, PetrosI.Rafailidis. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. Drug ResistanceUpdates xxx (2010) xxx–xxx.
9. David Landman, Claudiu Georgescu, Don Antonio Martin. Polymyxins Revisited. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, July 2008, p. 449–465.
10. Katherine P Holloway, Nadine G Rouphael, Jane B Wells. Polymyxin B and Doxycycline Use in Patients with Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections in the Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1939-45.
11. John P. Ouderkirk,† Jill A. Nord. Polymyxin B Nephrotoxicity and Efficacy against Nosocomial Infections Caused by Multiresistant Gram-Negative Bacteria. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2003, p. 2659–2662.
12. Suresh Ramasubban, Ayanava Majumdar. Safety and effi cacy of polymyxin B in multidrug
    Resistant Gram-negative severe sepsis and septic Shock. Indian J Crit Care Med 2008 1
13. **Boger, W. P., and J. J. Gavin.** 1961. Absorption, excretion, and distribution of colistin. Antimicrob. Agents Chemother. **1961:**429–435.
14. **Jimenez-Mejias, M. E., C. Pichardo-Guerrero, F. J. Marquez-Rivas, D. Martin-Lozano, T. Prados, and J. Pachon.** 2002. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. **21:**212–214.
15. **Quinn, A. L., J. P. Parada, J. Belmares, and J. P. O'Keefe.** 2005. Intrathecal colistin and sterilization of resistant *Pseudomonas aeruginosa* shunt infection. Ann. Pharmacother. **39:**949–952.
16. Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G, et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. Clin Infect Dis 2008;47(10):1298–304

14. TRAYECTORIA DE LOS INVESTIGADORES

RAFAEL EMIRO ACOSTA MERLANO

RESIDENTE DE 3 AÑO DE MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA – HOPITAL MILITAR CENTRAL

CARLOS MORALES PERTUZ

RESIDENTE DE 3 AÑO DE MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA – HOPITAL MILITAR CENTRAL

DANIEL SANTA BOTERO

RESIDENTE DE 3 AÑO DE MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA – HOPITAL MILITAR CENTRAL

TUTOR

Dr. CARLOS GOMEZ

MEDICO INFECTOLOGO

16. ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

ESTUDIO DE EXPERIENCIA CLINICA CON POLIMIXINA B.

PACIENTE N°: ------

1. SEXO:

MASCULINO: 1 FEMENINO: 2

2. EDAD EN AÑOS: --------

3. TIPO DE MUESTRA:

HEMOCULTIVOS: 1,

ORINA: 2,

SERECION TRAQUEAL: 2,

LIQUIDO PERITONEAL: 3,

LIQUIDO PLEURAL: 4,

MUSCULO- O TENDON: 5,

HUESO: 6,

SECRECION MUSCULAR U OSEA: 7,
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO: 8

.

4. DIAGNOSTICO:

BACTEREMIA: 1, NEUMONIA: 2, EMPIEMA: 3,

IVU: 4,

PERITONITIS: 5,

CELULITIIS O ULCERA SOBREINFECTADA:6,
OSTEOMIELITIS: 7,

MIOSITIS: 8,

TRAQUEITIS: 9,

MENINGITIS:10,

5. MICROORGANISMO AISLADO

PSEUDOMONA MDR: 1; E. COLI MDR: 5.
ACINETOBACTER, BAUMANNII MDR: 2;
KLEBSIELLA, PNUEMONIAE KPC: 3,
SERRATIA MARCESCENS MDR: 4.

6. DIAS DE ANTIBITICO OBJETO DEL ESTUDIO:-------

7. ANTIBIOTICO PREVIO Y DIAS DE DURACION.

QUINOLONAS:1, CARBAPENEMICOS: 3;

CEFALOSPORINAS DE 3A: 2; PENICILINAS ANTI PSEUDOMONA: 4

8. REACCION ADVERSA

FALLA RENAL: 1

NEUROTOXICIDAD DEFINIDA COMO LA PRESENCIA DE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES:

CONVULSIONES:1, ALTERACION DEL ESTADO MENTAL-.2, PARESTESIAS-.3, PTOSIS-.4, DIPLOPIA-.5, ATAXIA-. O ARREFLEXIA.7):2,

REACCIONES ALERGICAS: 3,

OTRAS: 4.

9. DESCENLACE

MUERTE:1, CURA:2, REINFECCION POR GERMEN DIFERENTE: 3,

10. TIPO DE PACIENTE

PACIENTE UCI: 1, PACIENTE NO UCI: 2

11. COOMORBILIDAD

DIABETES: 1; EPOC: 2; ERC:3; HIV:4; ENFERMEDAD CORONARIA:5 NINGUNO. 6

12. DOSIS USADA DE AB……

13. DIAS DE ESTANCIA EN UCI PREVIO A DX MICROBIOLOGICO----------

14. NIVEL DE CREATININA AL INGRESO----------

15. EN CASO DE FALLA REANL NIVEL DE CREATININA----------

16. DÍA DE DESARROLLO DE FALLA RENAL.----------