



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

COLISTINA (COLISTIMETATO)

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAMUSCULAR (IM) Y VIA INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos.

Código ATC: J01XB.01

3.1. Farmacodinamia

El colistimetato es un antibiótico polipeptídico cíclico del grupo de las polimixinas con actividad bactericida. Tras su infusión IV es hidrolizado y convertido en colistina, forma microbiológicamente activa del compuesto, que actúa como detergente catiónico sobre la membrana del citoplasma bacteriano alterando su organización y funcionalidad.

Dicha acción da lugar a una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que permite la salida o pérdida de elementos intracelulares vitales, provocando con ello la muerte del microorganismo.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram-negativas como: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Es inactivo contra bacterias Gram-positivas, hongos y virus.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración parenteral en sujetos sanos el colistimetato (pro-droga inactiva) es hidrolizado a colistina (forma activa) en aproximadamente un 30%. En pacientes con insuficiencia renal grave dicha conversión se eleva a 60-70%.

La colistina se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje superior al 50% y se distribuye ampliamente en el organismo. Su volumen de distribución en voluntarios sanos es de 12.4 L y en pacientes críticamente enfermos alcanza valores entre 7.2 y 189 L. Difunde a la leche materna y atraviesa la placenta.

Aunque se sabe que el colistimetato no hidrolizado se excreta por vía renal mediante filtración glomerular, la eliminación de la colistina no ha sido bien descrita. Se postula





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

que sufre una extensa reabsorción tubular y que podría depurarse por mecanismos no renales o bien metabolizarse en el riñón con posibilidad de acumulación.

Su vida media de eliminación en sujetos sanos y en pacientes con fibrosis quística es de 3 y 4 horas, respectivamente, y en pacientes críticos se prolonga a 9 -18 horas.

En pacientes con disfunción renal severa el valor se ubica en un rango de 10 a 20 horas.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

No se han realizado ensayos para evaluar el potencial carcinogénico y genotóxico del colistimetato. Los estudios de reproducción en ratas con dosis de colistimetato equivalentes a 0.3 veces la dosis máxima usada en humanos (DMRH) no mostraron evidencias de daño fetal ni alteraciones de la fertilidad.

Sin embargo, en conejas expuestas a dosis 0.25 y 0.55 veces la DMRH se observó pie equinovaro (talipes varus) en el 2.6 y 2.9%, respectivamente, de los fetos. Se registró también un incremento de la reabsorción embrionaria con la dosis equivalente a 0.55 veces la DMRH.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles al colimestato.

5. POSOLOGIA

El producto se formula como sal sódica (colistimetato de sodio) para administración intramuscular (IM) e intravenosa (IV) y se presenta como *Polvo liofilizado para solución inyectable*.

Se han descrito dos formas de expresar la dosis del colistimetato sódico: en Unidades Internacionales (UI) y en miligramos de actividad de colistina base.

Cuando se expresa en términos de UI, cada mg de colistimetato sódico equivale a una potencia de 12.500 UI y cada mg de colistina base equivale a una potencia de 30.000 UI.





Potencia		mg de colistimetato sódico
UI de colistimetato sódico	mg de actividad de colistina base	
12.500	0.4	1
30.000	1	2.4
75.000	2.5	6
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

5.1. Dosis

En términos de colistina base:

Adultos y niños: 2.5-5 mg/kg/día (IM o IV) de colistina base, divididos en 2-4 dosis iguales.

La duración del tratamiento dependerá del tipo y severidad de la infección y debe mantenerse por el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa o evidencia de erradicación microbiológica.

5.2. Dosis máxima diaria

Adultos y niños: 5 mg/kg/día de colistina base.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: Se debe ajustar la dosis con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando ésta es menor de 80 mL/min. Se ha propuesto el siguiente esquema:

Depuración de creatinina	Dosis diaria (como colistina base)
50-79 ml/min	2.5-3.8 mg/kg/día divididos en 2 dosis
30-49 ml/min	2.5 mg/kg/día una vez al día o divididos en 2 dosis
10-29 ml/min	1.5 mg/kg/día cada 36 horas





Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (ml/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}}$$
$$\text{Depuración (ml/min) en mujeres} = (0.85) \times (\text{depuración en hombres})$$

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de la dosificación.

Ancianos: No se requieren ajustes de la dosificación, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina < 80 ml/minuto.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración intramuscular: Reconstituir el contenido del vial de colistimetato con 2 mL de agua estéril para inyección. Extraer con una jeringa el volumen correspondiente a la dosis prescrita y administrar mediante inyección profunda en un músculo grande (glúteo o parte lateral del muslo).

Administración intravenosa: Reconstituir el contenido del vial de colistimetato con 2 mL de agua estéril para inyección. Extraer con una jeringa el volumen correspondiente a la mitad de la dosis total diaria prescrita y administrar mediante inyección IV directa (bolo) en un período de 3-5 minutos. A continuación, reconstituir el contenido de otro vial de colistimetato con 2 mL de agua estéril para inyección y extraer con una jeringa el volumen correspondiente a la segunda mitad de la dosis total diaria prescrita, diluirlo en solución de cloruro de sodio al 0.9% u otro vehículo compatible y administrar mediante infusión IV continua en un período de 22-23 horas, comenzando 1-2 horas después de aplicada la dosis anterior. El volumen total de solución para la infusión continua se establecerá conforme a las características y requerimientos particulares de cada paciente.

En ambos casos (administración IM e IV), las soluciones de colistimetato obtenidas tras la reconstitución y dilución según se indica, deben utilizarse inmediatamente después de su preparación.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables:

Trastornos gastrointestinales: Malestar gastrointestinal.





Trastornos renales y urinarios: Aumentos del nitrógeno uréico sanguíneo, aumentos de la creatinina sérica, falla renal aguda.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, mareo, vértigo, confusión mental, psicosis, parestesias (faciales y periféricas), dificultad para hablar, hormigueo en la lengua y las extremidades.

Trastornos respiratorios: Dificultad respiratoria, apnea.

Trastornos oculares: Visión borrosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria y angioedema

Trastornos generales: Fiebre, irritación en el sitio de inyección.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de Colistimetato y agentes potencialmente nefrotóxicos o neurotóxicos aumenta por efecto aditivo el riesgo de reacciones renales y neurológicas severas. Algunos de tales fármacos incluyen: Anfotericina B, Vancomicina, aminoglicósidos, Polimixina B, algunas cefalosporinas (como Cefaloridina y Cefalotina), antineoplásicos (como Cisplatino y Metotrexato) e inmunosupresores (como Ciclosporina), entre otros.

La administración simultánea o secuencial de colistimetato y bloqueantes neuromusculares (como Succinilcolina, Tubocurarina, Pancuronio, Vecuronio, y similares) podría potenciar el efecto de éstos y conducir a parálisis respiratoria.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

La vía intravenosa sólo debe ser usada cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia lo requiera o cuando esté contraindicada otra vía de administración, preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo la supervisión del médico.

Como con el uso de colistimetato en las dosis terapéuticas usuales se han reportado casos de insuficiencia renal aguda, antes de comenzar un tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe evaluar el funcionamiento renal en todos los pacientes y ajustar la dosificación con base en la depuración de creatinina. Si tras iniciada la terapia se observa algún grado de deterioro funcional, se debe suspender la medicación.

Sumado a lo anterior se debe tener en cuenta que, como el colistimetato se excreta principalmente por vía renal, los pacientes con disfunción pre-existente presentan un riesgo incrementado de toxicidad por acumulación del fármaco. En tales casos, el exceso de colistimetato sérico, además de agravar la nefropatía subyacente, podría dar lugar a bloqueo neuromuscular y consecuente parálisis respiratoria. Debido a ello, se recomienda usar con precaución extrema en estos pacientes y vigilancia frecuente del gasto urinario, la creatinina sérica y el nitrógeno uréico sanguíneo.

Con el uso de dosis elevadas o en presencia de disfunción renal cabe esperar reacciones neurológicas como: mareo, confusión, parestesias, dificultad para hablar, trastornos visuales, debilidad muscular y ataxia, entre otras. Dichos efectos, sin embargo, son transitorios y reversibles.

El uso prolongado del producto puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que con el uso de antibióticos en general se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile*, se debe considerar dicha posibilidad con el colistimetato ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Los pacientes deben ser informados de este riesgo e instruidos a notificar de inmediato al médico si ello ocurre.

El uso del producto se ha vinculado a la posibilidad de vértigo, mareos, confusión mental y visión borrosa, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.





8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con el colistimetato se han registrado daños fetales y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su uso durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de colistimetato puede dar lugar a bloqueo neuromuscular con manifestaciones que incluyen: parestesia, debilidad generalizada, letargia, confusión, mareo, ataxia, nistagmo, trastornos del habla y parálisis de los músculos respiratorios (que puede conducir a apnea, paro respiratorio y muerte). Puede presentarse también falla renal aguda con aumentos de nitrógeno uréico sanguíneo y creatinina sérica.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia constante de la función respiratoria. Si se presenta apnea administrar oxígeno y aplicar medidas de soporte respiratorio, según la situación. Se desconoce si la diálisis peritoneal, la hemodiálisis o la diuresis son efectivas para remover el fármaco circulante.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular (IM) e intravenosa (IV).

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

La vía intravenosa sólo debe usarse cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia así lo requiera o cuando esté contraindicada otra vía de administración, preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión médica.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

Este producto puede causar vértigo, mareo, confusión y visión borrosa. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental como conducir vehículos u operar maquinarias.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

