



FICHA DE IDENTIFICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Título	Colistina	
Autor/es	Nombres y Apellidos	Código de estudiantes
	De Almeida Justo, Roberto	61592
	Delgadillo Zalazar, Romy Cielo	57196
	Depollier Ribeiro Pereira, Patrick	201500691
	Flores Mamani, Samuel	61480
	Llanos Segura, Juani	58246
	Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles	50396
Fecha	29/06/2022	

Carrera	Medicina
Asignatura	Farmacología y Terapéutica II
Grupo	D
Docente	Dra. Carmen Judith Bucett Santa Cruz
Periodo Académico	6to Semestre, I-2022
Subsede	Santa Cruz - SC

Copyright © (2022) por (De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles). Todos los derechos reservados.

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



RESUMEN:

El aumento de la resistencia a los antibióticos en bacterias Gram-negativas multirresistentes (MDR) (MDR-GNB) presenta problemas de salud significativos en todo el mundo, ya que los antibióticos vitales disponibles y efectivos a menudo no logran combatir los patógenos Gram-negativos multirresistentes, así como la ausencia de nuevos antibióticos que puedan vencer a estas "superbacterias". Todo esto ha llevado a reconsiderar medicamentos antiguos como las polimixinas que se consideraban demasiado tóxicos para uso clínico. La colistina (también conocida como polimixina E) se ha comercializado como su profármaco inactivo metanosulfonato de colistina (CMS) durante cincuenta años, ya fue prohibida por todos los sistemas mundiales, pero ahora está volviendo a ser usado debido a su gran potencial frente a las bacterias Gramnegativas. En este presente trabajo será descrito los aspectos farmacológicos de la colistina, así como su mecanismo de acción contra las bacterias, reacciones adversas, contraindicaciones y su potencial de nefrotoxicidad y neurotoxicidad por medio de búsqueda bibliográfica en artículo actualizados del tema propuesto.

Palabras clave: Colistina, polimixinas, resistencia, Gramnegativas, neurotoxicidad.

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



ABSTRACT:

The increase in antibiotic resistance in multidrug-resistant Gram-negative bacteria (MDR) (MDR-GNB) poses significant health problems worldwide, as vital antibiotics are available and effective; however, it has not been able to combat multidrug-resistant Gram-negative pathogens, as well as the absence of new antibiotics that can defeat these "superbacteria". All this has led to a reconsideration of old drugs such as polymyxins that were considered too toxic for clinical use. Colistin (also known as polymyxin E) has been marketed as its inactive prodrug colistin methanesulfonate (CMS) for fifty years, and has been prohibited by all systems worldwide, but is now being used again due to its great potential against them. Gram-negative bacteria. In this present work, the pharmacological aspects of colistin will be described, as well as its mechanism of action against bacteria, adverse reactions, contraindications and its potential for nephrotoxicity and neurotoxicity by means of a bibliographic search in updated articles on the proposed topic.

Key words: Colistin, polymyxins, resistance, Gram-negatives, neurotoxicity.



Tabla De Contenidos

Lista De Tablas	5
Lista De Figuras	6
Introducción	7
Capítulo 1. Planteamiento del Problema.....	9
1.1. Formulación del Problema.....	9
1.2. Objetivos.....	9
1.2.1. Objetivo general.....	9
1.2.2. Objetivos específicos	9
1.3. Justificación	9
1.4. Planteamiento de hipótesis.....	10
Capítulo 2. Marco Teórico	11
2.1 Área de estudio/campo de investigación	11
2.2 Desarrollo del marco teórico	11
2.2.1. Concepto de las bacterias gramnegativas	11
2.2.2. Concepto de la colistina.....	12
2.2.3. Actividad de la colistina frente a bacterias Gram-negativas.....	12
2.2.4. Actividad de polimixinas contra bacterias Gram-positivas	15
2.2.5. Indicación terapéutica	16
2.2.6. Interacciones y dosificación.....	16
2.2.7. Mecanismo de acción.....	17
2.2.8. Contraindicaciones y advertencias.....	18
2.2.9. Potencial de nefrotoxicidad y neurotoxicidad.....	18
2.2.10. Reacciones adversas.....	19
2.2.11. Resistencia a la colistina	20
Capítulo 3. Método.....	23
3.1 Tipo de Investigación	23
3.2 Operacionalización de variables.....	23
3.3 Técnicas de Investigación.....	23
3.4 Cronograma de actividades por realizar	24
Capítulo 4. Resultados y Discusión	25
Capítulo 5. Conclusiones	27
Referencias	28
Apéndice	30

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Lista De Tablas

Tabla 1. Fórmula de la Colistina	30
--	----

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Lista De Figuras

Figura 1. Acción de la colistina sobre la membrana bacteriana Gram negativa.	31
Figura 2. Acción de la colistina sobre la membrana bacteriana Gram negativa.	32
Figura 3. Acción de la colistina sobre la membrana bacteriana Gram negativa.	33

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Introducción

El creciente aumento de la resistencia a los antibióticos que se inició en la década de 1970 entre las bacterias gramnegativas se está convirtiendo en una crisis mundial crítica. El problema principal es que nos estamos quedando sin posibles alternativas que puedan usarse para tratar patógenos específicos, en particular aquellos que causan infecciones adquiridas en hospitales, pero con el potencial de propagarse por toda la comunidad, lo que indica que la resistencia a los antibióticos podría convertirse en una catástrofe mundial. que no muestra signos de disminuir. (El-Sayed Ahmed, et al, 2020)

En los últimos años, se ha reavivado el interés por el 'antiguo' antibiótico de polimixina, la colistina (polimixina E), para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes (MDR-GNB) debido a sus propiedades favorables de muerte bacteriana rápida, un espectro de actividad estrecho y un desarrollo lento asociado de resistencia. Sin embargo, estos antibióticos de rescate no estaban disponibles en el mercado en algunos países para el tratamiento de pacientes con infecciones debidas a bacterias gramnegativas panrresistentes (llamadas de forma inapropiada), ya que los aislados eran sensibles a las polimixinas. (Bialvaei, et al, 2015)

La colistina (también conocida como polimixina E) se ha comercializado como su profármaco inactivo metanosulfonato de colistina (CMS) durante cincuenta años. La colistina fue uno de los primeros antibióticos con actividad significativa contra bacterias Gram-negativas, en particular *Pseudomonas aeruginosa*. Muestra una actividad bactericida rápida y dependiente de la concentración. CMS fue reemplazado en gran medida por aminoglucósidos en la década de 1970 debido a la preocupación por la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. Sin embargo, en los últimos 10 a 15 años, CMS/colistina ha sido una opción limitada y se ha utilizado como terapia de "salvamento" para infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes (MDR), en particular *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*. (Nation, et al, 2009)

Varios factores, incluida la diversidad de los productos farmacéuticos disponibles, han impedido el uso óptimo de la colistina. Los avances recientes en la comprensión de la

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



farmacocinética y la farmacodinámica de la colistina, y el conocimiento emergente sobre la relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica, brindan una base sólida para la optimización de los regímenes de dosificación. El potencial de nefrotoxicidad ha sido una preocupación persistente, pero estudios recientes brindan nueva información útil sobre la incidencia, gravedad y reversibilidad de este efecto adverso. Los enfoques recientes para el uso de otros antibióticos en combinación con la colistina prometen una mayor eficacia antibacteriana con menos posibilidades de que surja resistencia. (Nation, et al, 2009)

Capítulo 1. Planteamiento del Problema

1.1. Formulación del Problema

La colistina es un antibiótico de 50 años que se usa cada vez más como terapia de "última línea" para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas MDR, cuando esencialmente no hay otras opciones disponibles. A pesar de su antigüedad, o por su antigüedad, ha habido escasez de conocimiento sobre sus propiedades farmacológicas y microbiológicas. Esta revisión se centra en estudios recientes destinados ¿Cuáles son las propiedades farmacológicas y microbiológicas, las acciones de la colistina frente a las bacterias y su importancia para uso terapéutico?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Describir las propiedades farmacológicas y microbiológicas actualizadas, así como sus efectos frente a las bacterias y uso terapéutico de la colistina.

1.2.2. Objetivos específicos

- ✓ Desarrollar un concepto sobre las bacterias Gram-negativas.
- ✓ Aclarar a respecto de las acciones adversas de la colistina.
- ✓ Comprender la farmacocinética y farmacodinamia de la colistina.
- ✓ Conocer la importancia que la colistina tiene frente a las bacterias.

1.3. Justificación

El mundo enfrenta una enorme y creciente amenaza por la aparición de bacterias Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacteriaceae*. El desarrollo de resistencia a la mayoría de los antibióticos disponibles, incluidos los betalactámicos, los carbapenémicos, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos, está aumentando en todo el mundo a un ritmo alarmante. Por lo tanto, la falta de desarrollo de nuevos

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



agentes antimicrobianos ha llevado a la comunidad médica a reevaluar el uso de la colistina en muchos centros de atención médica de todo el mundo, donde no hay disponible otro antibiótico menos tóxico o eficaz.

1.4. Planteamiento de hipótesis

- ✓ Colistina es un antibiótico polipeptídico bactericida que se une a lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana celular externa de bacterias gramnegativas.
- ✓ La colistina (polimixina E) es un antimicrobiano de péptido policatiónico, descubierto en 1949 en Japón, producido por *Bacillus polymyxa*. Pertenece a la clase de antibióticos polimixina, con propiedades hidrofílicas y lipofílicas.
- ✓ La colistina es activo exclusivamente frente a bacilos gramnegativos aerobios incluyendo enterobacterias (excepto *Proteus* y cerca del 50% de cepas de *Serratia*), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pasteurella* spp., *B. pertussis*, *H. influenza*, *V. cholerae* y más del 50% de cepas de *S. maltophilia*.
- ✓ Es usado en forma de aerosol en pacientes con fibrosis quística y vía intravenosa para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves por *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp. multirresistentes.

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 Área de estudio/campo de investigación

El presente trabajo es una investigación hecha de acuerdo con las normas APA, que visa aportar información completa a respecto del fármaco colistina. Van a ser empleadas técnicas de elaboración de información junto a una búsqueda bibliográfica actuando en los campos de la fisiología, farmacología, bioquímica, patología y fisiopatología.

2.2 Desarrollo del marco teórico

2.2.1. Concepto de las bacterias gramnegativas

El bacteriólogo danés Hans Christian Joachim Gramen 1844, reveló una técnica de coloración diferencial empleada en la microbiología para la observación de bacterias y la denominada Tinción Gram, cuya reacción es diferente según el microorganismo pues las bacterias consideradas Gram positivas se tiñen de color violeta y las bacterias Gram negativas de color rosa. (Mollinedo & Gonzáles, 2014)

Los fundamentos de diferenciación entre bacterias Gram positivas y Gram negativas está en la estructura de la pared celular, ya que ésta en las bacterias Gram positivas tiene una gruesa capa de peptidoglicano, dos tipos de ácidos teicoicos: el ácido lipoteicoico (ubicado en la cara interna de la pared celular y unido a la membrana plasmática) y el ácido teicoico (que se halla en la superficie, anclado solamente en el peptidoglicano), a diferencia de las bacterias Gram negativas, en las que la pared celular es delgada, y está unida, mediante lipoproteínas, a otra membrana plasmática externa, dicha membrana es soluble en solventes orgánicos y la capa de peptidoglucano es muy delgada y no retiene el complejo de cristal violeta, y por lo tanto no es posible su tinción azul violácea. (Mollinedo & Gonzáles, 2014)

En el campo de la microbiología, se denominan microorganismos negativos cuando tienen una reacción diferente a la tinción de Gram en su pared celular en comparación con los Gram positivos, ya que se tiñen de color azul oscuro o violeta, rosa. Las bacterias gramnegativas no retienen el colorante violeta cristal durante el proceso de coloración porque tienen una capa muy

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



delgada de peptidoglicano en su pared celular y su cubierta exterior está cubierta por una lipoproteína de membrana. Muchas especies de bacterias Gram negativas, se agrupan en varias familias y existen diferentes formas de clasificarlas según: forma, temperatura óptima, pH en el que se desarrollan los requerimientos de oxígeno para mantenerse con vida, este último punto clasifica a estos microorganismos en: bacterias aerobias estrictas, bacterias estrictamente anaerobias y bacterias anaerobias facultativas. (Mollinedo & Gonzáles, 2014)

La patogenicidad de estas bacterias se debe a la presencia de lipopolisacáridos (endotoxinas) en el exterior de la membrana celular, estas moléculas provocan una respuesta inmune, pues su antígeno genera un amplio espectro de efectos fisiopatológicos, que pueden desencadenar un shock endotóxico o la muerte. (Mollinedo & Gonzáles, 2014)

2.2.2. Concepto de la colistina

La colistina o polimixina E es un potente antibiótico bactericida polipéptido cíclico, descubierto en 1949 y extraído de *Bacillus colistinus* utilizado contra bacterias multirresistentes. Se puede encontrar combinado con sulfato (más potente, pero muy tóxico) o con sodio (menos potente y menos tóxico). Tiene acción anti-endotoxina (lípidos A y LPS) previniendo el shock séptico.

- Fórmula: $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$ (Tabla 1)
- Masa molar: 1.155,45 g/mol

2.2.3. Actividad de la colistina frente a bacterias Gram-negativas

Actividad colistina antibacteriana directa [Figura 1– (A)]

En general, la colistina mata las bacterias al alterar las membranas interna y externa de las bacterias a través de un modelo ampliamente aceptado, denominado vía de "captación auto promovida", que establece que la naturaleza anfipática de la colistina es fundamental para la captación de la molécula de colistina a través de la membrana externa (ME) barrera. En este modelo, la fusión inicial de la colistina con la membrana bacteriana se produce a través de interacciones electrostáticas entre los residuos de ácido diaminobutírico catiónico (Dab) de la

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



colistina y los grupos fosfato aniónicos en la fracción del lípido A del LPS en el ME del GNB. Entonces, la colistina desplaza competitivamente a los cationes divalentes Mg^{+2} y Ca^{+2} , de los grupos fosfato cargados negativamente de los lípidos de la membrana, que desestabilizan las moléculas de LPS y debilitan la membrana, lo que permite la absorción de colistina. A partir de entonces, la colistina se une al componente lípido A del LPS, lo que provoca un trastorno de la ME. (Kaye, et al, 2016)

Cabe destacar que la afinidad de la colistina por el LPS es al menos tres veces mayor que su afinidad por los cationes divalentes. Este evento conduce a un mecanismo de acción similar a un detergente que implica un aumento en la permeabilidad de la envoltura celular seguido de la fuga del contenido celular y, posteriormente, la colistina inserta sus regiones hidrofóbicas (cola de acilo graso y aminoácidos en las posiciones 6 y 7) a través de estas grietas en el ME, lo que da como resultado una "captación auto promovida", lo que conduce a la lisis de la membrana interna, la fuga de contenido periplásmico y citoplásmico y, en última instancia, la muerte celular. En particular, este proceso es independiente de la absorción de colistina en la célula. (Kaye, et al, 2016)

Vía de contacto vesícula-vesícula [Figura 2 – (C)]

Otro modelo para la actividad antibacteriana de la colistina es a través de un mecanismo alternativo llamado contacto vesícula-vesícula, donde la colistina se une a las vesículas de fosfolípidos aniónicos después de transitar por el OM, lo que lleva a la fusión de la valva interna del OM con la valva externa de la membrana citoplasmática, y, por lo tanto, promueve el intercambio de fosfolípidos que resulta en la pérdida de fosfolípidos. Este evento termina con desequilibrio osmótico y muerte celular lítica. (El-Sayed, et al, 2020)

Vía de muerte del radical hidroxilo [Figura 2 – (D)]

La colistina también actúa a través de varios otros mecanismos, como la vía de muerte del radical hidroxilo a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS); radicales hidroxilos (OH), superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que provocan estrés oxidativo. Generalmente, el O_2^- se genera cuando la colistina entra y cruza la OM y la IM. Esto

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



es seguido por la conversión de O_2^- en H_2O_2 por superóxido dismutasa (SOD). Luego, el H_2O_2 oxida el hierro ferroso (Fe^{2+}) en hierro férrico (Fe^{3+}), además de la formación de $\cdot OH$, este proceso se conoce como reacción de Fenton. Esta reacción puede inducir daño oxidativo en el ADN, las proteínas y los lípidos bacterianos, lo que finalmente conduce a la muerte celular. (El-Sayed, et al, 2020)

Cabe destacar que, durante esta reacción, se produce daño y resíntesis de proteínas dependientes de Fe-S, especialmente deshidratasa dependiente de Fe-S, como la dihidroxiácido deshidratasa (DHAD), donde el grupo de Fe-S expuesto es dañado por uno de dos maneras; oxidación por O_2^- a una especie inestable con formación de H_2O_2 y liberación de iones Fe^{2+} u oxidación por H_2O_2 , que conduce a la pérdida de Fe^{3+} y la inactivación de la proteína dependiente de Fe-S. Luego, el grupo de Fe-S inactivo puede ser restaurado por YggX (una proteína miembro del regulón SoxRS) y una proteína de di-hierro YtfE en presencia de Fe^{3+} iones. Se ha demostrado que este mecanismo de destrucción ocurre en los aislados MDR y sensibles a la polimixina de *A. baumannii* y *E. coli*, pero no ocurre en las cepas resistentes a la polimixina. (El-Sayed, et al, 2020)

Inhibición de enzimas respiratorias [Figura 3 – (E)]

Un mecanismo secundario para la actividad antibacteriana de la colistina es a través de la inhibición de las enzimas respiratorias vitales. En general, la cadena respiratoria bacteriana se compone de tres complejos con quinonas y dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH), que actúan como transportadores que transportan electrones y protones entre grandes complejos proteicos. En el caso del complejo 1, tres enzimas respiratorias de membrana interna diferentes de la familia NADH oxidasa, a saber; Se han identificado la NADH-quinona (Q) oxidorreductasa translocadora de protones (NADH-1), la oxidorreductasa NADH-Q que carece de un sitio de acoplamiento de energía (NADH-2) y la oxidorreductasa NADH-Q translocadora de sodio. (El-Sayed, et al, 2020)

La inhibición de las enzimas NADH oxidasa por la colistina se ha informado en Gram-positivas *Bacillus* spp., mientras que en *Mycobacterium smegmatis* se ha notificado la inhibición

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



de una NADH-deshidrogenasa alternativa y malato: quinona oxidoreductasa por colistina. En general, este mecanismo se ha descrito en *E. coli*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*. (El-Sayed, et al, 2020)

Actividad colistina antiendotoxina [Figura 1– (B)]

Además de la actividad antibacteriana directa, la colistina también ejerce una potente actividad anti-endotoxina, donde la porción de lípido A de LPS representa una endotoxina en GNB. Por lo tanto, la colistina inhibe la actividad de la endotoxina del lípido A al unirse y neutralizar las moléculas de LPS. La importancia de este mecanismo para la actividad antibacteriana *in vivo* es a través de la supresión de la capacidad de la endotoxina para inducir shock a través de la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 8 (IL-8). De hecho, esta acción supresora aún no está clara, ya que la endotoxina plasmática se une inmediatamente a la proteína de unión a LPS y el complejo se une rápidamente al CD14 de la superficie celular. (El-Sayed, et al, 2020)

2.2.4. Actividad de polimixinas contra bacterias Gram-positivas

Generalmente, las polimixinas muestran una actividad reducida contra las bacterias Gram-positivas ya que no se unen favorablemente al ácido lipoteicoico que se encuentra en la membrana citoplasmática. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, se ha encontrado que la polimixina B tiene un amplio espectro de actividad, principalmente contra bacterias Gram-negativas, pero también ha demostrado ser eficaz contra bacterias Gram-positivas. (El-Sayed, et al, 2020)

De hecho, el mecanismo de acción de la polimixina B no se basa en un efecto detergente o lítico sobre la membrana bacteriana, como se informó anteriormente para la colistina. Se ha demostrado que la polimixina B induce la aposición de vesículas aniónicas además de la formación de contactos vesícula-vesícula funcionales que permiten un intercambio rápido y selectivo de fosfolípidos particularmente entre las monocapas externas de las vesículas. Es de destacar que la inserción de grupos funcionales hidrofóbicos en la estructura de la polimixina B a través de la acilación de la cadena lateral de amina de Dab1 con diferentes ácidos grasos puede

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



umentar su capacidad para atravesar las membranas y conferir interacciones favorables con el ácido lipoteicoico de bacterias Gram-positivas. membranas, lo que conduce a una mayor actividad antibacteriana. (El-Sayed, et al, 2020)

Muy recientemente, han revelado que la colistina puede inducir la acumulación de ROS en bacterias grampositivas, incluidas *Paenibacillus polymyxa* C12, *Bacillus subtilis* WB800 y *P. polymyxa* ATCC842, lo que provoca estrés oxidativo independientemente de la lisis de la membrana celular, lo que provoca la muerte celular. La generación de estrés oxidativo está relacionada con la estimulación secuenciada del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) y la cadena respiratoria, seguida de la depleción transitoria de NADH. De hecho, el mecanismo detallado de la formación de estrés oxidativo por la colistina aún no está completamente dilucidado. (Yu, et al, 2019)

2.2.5. Indicación terapéutica

IV, intratecal, intraventricular: en adultos y niños, incluidos los neonatos, para el tratamiento de infecciones graves causadas por determinados patógenos aerobios Gram - en pacientes con opciones de tto. limitadas.

Inhalatoria: en adultos y pacientes pediátricos para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas P. aeruginosa, en pacientes con fibrosis quística.

2.2.6. Interacciones y dosificación

- ✓ Relajantes neuromusculares: debido a los efectos sobre la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares de tipo curariforme se deben utilizar con extrema precaución en pacientes que reciban tratamiento con colistimetato de sodio ya que sus efectos pueden prolongarse.
- ✓ Medicamentos nefrotóxicos: el uso concomitante con otros antibióticos con efectos nefrotóxico (vancomicina, aminoglucósidos, anfotericina B) debe evitarse o realizarse con la máxima precaución, debido a que pueden potenciarse los efectos neuro y nefrotóxicos. Hay posibilidad de parálisis (incluyendo apnea).

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



- ✓ Vacuna bacilo Calmette-Guérin y fiebre tifoidea. La colistina puede disminuir su efecto terapéutico.
- ✓ Polimixina B: puede aumentar el efecto del bloqueo neuromuscular.

La polimixina B, en la dosis utilizada por vía intravenosa, proporciona concentraciones de 5 mg/L, que suelen ser activas frente al 95% de los cultivos de *P. aeruginosa*; esta misma eficacia se consigue con niveles de 5-8 mg/L de colistina en dosis de 2,5-5 mg/kg/día por vía intramuscular. Puesto que se eliminan completamente por orina, por procesos de filtración, se alcanzan concentraciones urinarias de 10-160 mg/L que se mantienen hasta 2-3 días después de haber suspendido el antibiótico. Las $t_{1/2}$ son de 2-4,5 h para la colistina y de 6-7 h para la polimixina B, pero en pacientes anúricos aumentan hasta 48-72 h, por lo que deben reducirse las dosis en caso de insuficiencia renal.

2.2.7. Mecanismo de acción

El ácido colistina L-diaminobutírico, con carga positiva, se une mediante interacción electrostática a los grupos fosfato con carga negativa del lípido A, un componente importante del lipopolisacárido (LPS) de los bacilos gramnegativos. El lípido A juega un papel crucial en la permeabilidad bacteriana y el intercambio con el exterior celular. La colistina desplaza los cationes divalentes de calcio (Ca^{2+}) y magnesio (Mg^{2+}) de forma competitiva, perjudicando la estructura tridimensional del LPS. La colistina luego inserta su cadena de grasa acilo terminal hidrofóbica, lo que provoca una expansión de la monocapa de la membrana externa (ME). Se produce una permeabilización de la ME, lo que permite que la colistina pase a través de ME como una autopromoción. La sinergia exhibida por la colistina y otros antimicrobianos con propiedades hidrofílicas como los betalactámicos, la gentamicina, la rifampicina, el meropenem y la tigeciclina se explica por este proceso. La bicapa de fosfolípidos de la membrana interna (MI), presente sólo en Gram-negativos, pierde su estabilidad, por la acción de la colistina al incluir grupos hidrofílicos en las cadenas de ácidos grasos, alterando su integridad y provocando su destrucción, dejando de mantener contenido celular, lo que lleva a la lisis celular. Al unirse al lípido A, la colistina también ejerce una actividad antiendotoxina, evitando la inducción de shock

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



por la endotoxina. La colistina esencialmente solubiliza la membrana celular bacteriana, lo que resulta en un efecto bactericida. (Andrade, et al, 2020)

2.2.8. Contraindicaciones y advertencias

Contraindicación para pacientes con hipersensibilidad al producto u a otras polimixinas.

Máx. precaución con: relajantes musculares no despolarizantes, antibióticos nefro o neurotóxicos, macrólidos (azitromicina, claritromicina), fluoroquinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino), otras formulaciones de colistimetato sodio.

Incompatibilidad (precipitación) con: eritromicina, tetraciclina, cefalotina.

Considerar la administración IV concomitante con otros agentes antibacterianos; sólo se debe administrar cuando los antibióticos comúnmente prescritos no sean eficaces o apropiados; Insuficiencia Hepática.; Insuficiencia Renal.: ajustar dosis vía IV, vía inhalatoria controlar concentraciones en suero; evaluar la función renal antes y durante el tto.; riesgo de: nefro o neurotoxicidad a dosis superior a recomendadas, de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa y de paro respiratorio; no administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo; niños < 1 año; interrumpir el tto. en caso de reacción alérgica; máx. precaución en miastenia gravis y porfiria; precaución en hipovolémicos y tto. de meningitis si se emplea por vía intratecal o intraventricular. Vía inhalatoria: riesgo de broncoespasmo (administrar 1ª dosis bajo supervisión, aconsejable administración previa rutinaria de broncodilatador; si persiste broncoespasmo suspender tto.) e hiperreactividad bronquial (con uso continuado); se da resistencia adquirida a colistimetato de sodio en *P. aeruginosa* mucoide: realizar tests de sensibilidad en tto. prolongado y en caso de exacerbación de la enf.

2.2.9. Potencial de nefrotoxicidad y neurotoxicidad

La nefrotoxicidad y la neurotoxicidad son los efectos adversos más comunes de la administración intravenosa de metanosulfonato de colistina (CMS). La neurotoxicidad es rara. La nefrotoxicidad es más común y es de mayor preocupación para los médicos que prescriben. Un estudio de cohorte retrospectivo reciente que comparó la seguridad y eficacia de

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



CMS/colistina y tobramicina para el tratamiento de infecciones MDR por *A. baumannii* en pacientes de UCI encontró que los riesgos de nefrotoxicidad eran similares. Los autores reconocieron una serie de limitaciones de este pequeño estudio. (Gounden, et al, 2009)

Es importante poner en perspectiva el potencial de nefrotoxicidad causada por CMS/colistina. En primer lugar, la abrumadora evidencia de estudios revisados previamente y del reciente estudio de Walter Reed es que la lesión renal causada por CMS/colistina es relativamente leve y casi siempre reversible durante semanas o meses después de suspender la terapia. En segundo lugar, CMS/colistina no es el único antibiótico que es potencialmente nefrotóxico. Curiosamente, en estudios relativamente recientes realizados en personas con fibrosis quística, el potencial de nefrotoxicidad de CMS/colistina se comparó favorablemente con los aminoglucósidos. Finalmente, al igual que con muchas otras áreas del manejo de pacientes, se debe considerar el riesgo/beneficio. El uso de CMS/colistina para tratar una infección potencialmente mortal causada por un patógeno gramnegativo que es resistente a prácticamente todos los demás antibióticos actualmente disponibles debe sopesarse frente al potencial de lesión renal reversible leve inducida por fármacos. (Hartzell, et al, 2009)

2.2.10. Reacciones adversas

Mareos, parestesias faciales transitoria, lenguaje farfullante, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis, apnea, neuro y nefrotoxicidad, erupción cutánea. Vía inhalatoria: tos, broncoespasmo, opresión en el pecho.

Se informó en la literatura antigua que el uso de polimixinas se asoció con una alta incidencia de toxicidad, como nefrotoxicidad, neurotoxicidad y bloqueo neuromuscular, a veces con consecuencias fatales. Por lo tanto, el uso de colistina se limitó a fines de la década de 1970, excepto para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ). Sin embargo, estudios recientes mostraron que la incidencia de nefrotoxicidad es menos común y grave en comparación con los estudios anteriores. Además, los efectos neurotóxicos de las polimixinas suelen ser leves y se resuelven después de la suspensión inmediata de los antibióticos. Además, no se han

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



reportado casos de bloqueo neuromuscular y apnea en la literatura reciente. (Bialvaei, et al, 2015)

Las dosis más altas de colistina, similares a las que se usan comúnmente en los Estados Unidos, dieron lugar a una tasa relativamente alta de nefrotoxicidad. Su nefrotoxicidad puede complicar el tratamiento o incluso obligar a suspenderlo. Se informó que la monoterapia con colistina no fue inferior a la terapia combinada con colistina con respecto a la curación de la infección y la nefrotoxicidad. Cabe destacar que la nefrotoxicidad debida al tratamiento con colistina es más común en pacientes mayores de 60 años y está relacionada con una baja tasa de filtración glomerular inicial (TFG), por lo que es aconsejable que los pacientes que reciben colistina intravenosa sean monitoreados por nefrotoxicidad. (Bialvaei, et al, 2015)

Además, el uso de polimixinas se ha asociado con la experiencia de varios eventos neurotóxicos, que incluyen mareos, debilidad muscular, parestesias faciales y periféricas, vértigo, confusión, ataxia y bloqueo neuromuscular, que pueden conducir a insuficiencia respiratoria o apnea, convulsiones y coma. La muerte se atribuyó a la terapia con colistina en menos del 5% de los casos. (Bialvaei, et al, 2015)

2.2.11. Resistencia a la colistina

La resistencia a la colistina puede explicarse por una variedad de mecanismos. Hasta 2015, se pensaba que se adquiría únicamente a través de mutaciones cromosómicas puntuales. Como el LPS es el objetivo de la colistina, cualquier cambio en él puede cambiar el comportamiento de la colistina. Salmonella y E. coli pueden modificar LPS cambiando el lípido A, a través de la biosíntesis de 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa (L-Ara4N) y/o fosfoetanolamina (PEtn). Su biosíntesis está asociada con resistencia mediada por cromosomas, dependiente de reguladores de respuesta de dos componentes y sistemas de quinasa sensora: PmrA/PmrB y PhoP/PhoQ. El primer sistema PmrA/PmrB también controla el operón pmr HIJKLM, que promueve la síntesis de N4-aminoarabinosis, que, a su vez, al unir químicamente las fracciones del lípido A, cambia la carga negativa de la membrana celular al neutralizar los fosfolípidos cargados negativamente. Este mecanismo de resistencia es exhibido por Pseudomonas aeruginosa. (Moffatt, et al, 2010)

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



La resistencia a la colistina expresada por *Acinetobacter baumannii* se basa en la suspensión de la producción de LPS. Esta ausencia de producción de LPS puede deberse a la inactivación de un gen de biosíntesis de lípido A, *lpxA*, *lpxC* o *lpxD*, y conduce a la resistencia a la colistina debido a la ausencia de lípido A. (Andrade, et al, 2020)

En cuanto a la resistencia expresada por *K. pneumoniae* las polimixinas, su mecanismo de resistencia se basa en la inactivación del gen *mgrB* y, en la desregulación, de los sistemas reguladores de dos componentes *PhoPQ* y *PmrAB*. Las inactivaciones en el gen *mgrB* fueron las responsables de la exhibición de resistencia de *K. pneumoniae* a la colistina. Cuando se activa el sistema de señalización *PhoP/PhoQ*, se produce una pequeña proteína reguladora transmembrana, compuesta por 47 aminoácidos: la *MgrB*. Esta proteína previene la fosforilación de *PhoP*, probablemente al suprimir la quinasa *PhoQ* o promover la fosfatasa. Como se encuentra que la fosforilación de *PhoP* aumenta la transcripción del gen *mgrB* y, por otro lado, *MgrB* inhibe esta fosforilación, entonces esta proteína es claramente un mediador de la retroalimentación negativa en el circuito de señalización de *PhoQ/PhoP*. (Poirel, et al, 2015)

Reportado inicialmente en China en 2015, y luego en Asia, África, Europa y América, se describió un gen *mcr-1* de resistencia a la colistina mediada por plásmidos en *Escherichia coli*. El *mcr-1* es una enzima que cambia el lípido A presente en LPS con un metabolito de fosfoetanolamina, suprimiendo su unión a la colistina. (Andrade, et al, 2020)

Las posibilidades de transferir la resistencia bacteriana a la colistina junto con la resistencia a la cefalosporina de amplio espectro aumentan significativamente por el hecho de que un solo plásmido puede albergar *mcr-1* junto con el gen de la betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Esto plantea grandes desafíos cuando se tratan infecciones con etiología Gram-negativa. Se detectó un gen *mcr-1* localizado cromosómicamente en dos aislados de *E. coli* resistentes a la colistina, recolectados de terneros. Más tarde, en Bélgica, también se descubrió un nuevo gen de resistencia a la colistina, *mcr-2*, transportado por un plásmido en aislados de *E. coli* de muestras biológicas porcinas y bovinas y que también albergaba genes ESBL. (Andrade, et al, 2020)

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Curiosamente, la coexistencia de varios genes *mcr* en *E. coli* no significa necesariamente una diferencia significativa en términos de concentración inhibitoria mínima (MIC), en comparación con los aislados resistentes de *Salmonella* que solo portan el gen *mcr-1* del plásmido. El gen *mcr-1* que se encuentra en *Enterobacteriaceae* resistente aislado de cerdos a menudo se asoció con un bajo nivel de resistencia; Se informaron CIM de 4 u 8 mg/L para la mayoría de los aislamientos, que son solo 2 a 4 veces más altos que el punto de corte clínico (2 mg/L) del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) o Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Las cepas con concentraciones inhibitorias mínimas inferiores a 2 mg/L son consideradas susceptibles por el protocolo EUCAST e intermedias por el CLSI; CLSI eliminó recientemente la categoría susceptible. (Andrade, et al, 2020)

Las bacterias resistentes a la colistina también comparten la resistencia a otros tipos de antibióticos utilizados, como los aminoglucósidos; tetraciclina; sulfonamida y trimetoprima; lincosamida; b-lactámicos; quinolonas; y cefalosporinas de tercera generación que implican diferentes mecanismos de resistencia, como mutaciones enzimáticas, de eflujo, de impermeabilidad o puntuales. Mientras tanto, se han identificado siete homólogos *mcr* adicionales (*mcr-3* a *mcr-9*) en *Enterobacteriales* y se han desarrollado pruebas de PCR para permitir su detección. Este mecanismo de resistencia puede adquirirse durante la terapia y transmitirse fácilmente, lo que aumenta la propagación de la resistencia. (Andrade, et al, 2020)

La aparición de resistencia a la colistina, una de las pocas alternativas terapéuticas que quedan para los pacientes infectados con *K. pneumoniae* resistente a los carbapenémicos y otros grupos antimicrobianos importantes, es por lo tanto una gran preocupación, especialmente entre los seres humanos. (Andrade, et al, 2020)

Capítulo 3. Método

3.1 Tipo de Investigación

Investigación de revisión bibliográfica de tipo cualitativo-descriptivo hecha por las normas APA, con el objetivo de definir y aportar información concreta a respecto del fármaco colistina. Para mayor conocimiento y valoración del trabajo hecho, varios autores fueran consultados, además de la fuente de consulta prevista por el docente. La investigación se base en el método cualitativo y cuantitativo, donde se empleó técnicas de exclusión y de elaboración de contenido. Se buscó la mayor cantidad de fuentes originales e idóneas para que el trabajo de investigación se presente de manera sucinta pero conexa y verdaderamente pesquisada.

3.2 Operacionalización de variables

Para la construcción de la investigación fue realizada la pesquisa de fuentes bibliográficas de complementación disciplinar sobre el tema expuesto.

- ✓ Variable dependiente: Colistina
- ✓ Variable cualitativa: Concepto, mecanismo de acción, contraindicaciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y dosificación.
- ✓ Indicadores: Búsqueda bibliográfica.

3.3 Técnicas de Investigación

Investigación de carácter práctico y documental, donde se hicieron búsquedas en la internet, y también la recopilación de fuentes bibliográficas de diversos autores fundamentando y complementando el trabajo, para un abordaje teórico completo a respecto del fármaco colistina. De forma analítica, los datos fueron sacados de libros y artículos confiables de literatura médica, para que no haya informaciones dudosas a respecto del tema. Fueron empleadas técnicas de observación y discriminación de las informaciones disponibles, también se empleó técnicas descriptivas para desarrollar un trabajo directo y específico con relación al tema. Además de emplear técnicas de exclusión y elaboración del contenido propuesto.

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



3.4 Cronograma de actividades por realizar

Actividades	24/06	25/06	26/06	27/06	28/06	29/06
Tema	X					
Planteamiento del Problema	X					
Introducción		X				
Métodos		X				
Marco teórico			X	X		
Resultados y Discusión					X	
Conclusión					X	
Entrega						X

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Capítulo 4. Resultados y Discusión

Existe una escasez de información confiable sobre los datos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) disponibles para guiar la dosificación en humanos, especialmente en pacientes en estado crítico, incluidos aquellos en terapia de reemplazo renal. La mayor parte del conocimiento sobre la farmacocinética de la colistina se obtuvo hace al menos dos décadas cuando se utilizaron ensayos microbiológicos no específicos para medir las concentraciones de colistina en fluidos biológicos. Se necesita con urgencia una mejor comprensión de la relación PK/PD de la colistina para determinar el régimen de dosificación óptimo. Específicamente, las concentraciones de colistina en plasma de pacientes con función renal preservada a menudo se han reportado como más bajas de lo esperado y es poco probable que sean efectivas, pero pueden fomentar la resistencia. (Bialvaei, et al, 2015)

Los fundamentos de diferenciación entre bacterias Gram positivas y Gram negativas está en la estructura de la pared celular, ya que ésta en las bacterias Gram positivas tiene una gruesa capa de peptidoglicano, dos tipos de ácidos teicoicos: el ácido lipoteicoico (ubicado en la cara interna de la pared celular y unido a la membrana plasmática) y el ácido teicoico (que se halla en la superficie, anclado solamente en el peptidoglicano), a diferencia de las bacterias Gram negativas, en las que la pared celular es delgada, y está unida, mediante lipoproteínas, a otra membrana plasmática externa, dicha membrana es soluble en solventes orgánicos y la capa de peptidoglucano es muy delgada y no retiene el complejo de cristal violeta, y por lo tanto no es posible su tinción azul violácea. (Mollinedo & Gonzáles, 2014)

Se informó en la literatura antigua que el uso de polimixinas se asoció con una alta incidencia de toxicidad, como nefrotoxicidad, neurotoxicidad y bloqueo neuromuscular, a veces con consecuencias fatales. Las principales reacciones son mareos, parestesias faciales transitorias, lenguaje farfullante, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis, apnea, neuro y nefrotoxicidad, erupción cutánea. Vía inhalatoria: tos, broncoespasmo, opresión en el pecho.

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



En los últimos años, se ha reavivado el interés por el 'antiguo' antibiótico de polimixina, la colistina (polimixina E), para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes (MDR-GNB) debido a sus propiedades favorables de muerte bacteriana rápida, un espectro de actividad estrecho y un desarrollo lento asociado de resistencia. Sin embargo, estos antibióticos de rescate no estaban disponibles en el mercado en algunos países para el tratamiento de pacientes con infecciones debidas a bacterias gramnegativas panrresistentes (llamadas de forma inapropiada), ya que los aislados eran sensibles a las polimixinas. (Bialvaei, et al, 2015)

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Capítulo 5. Conclusiones

Los efectos que las bacterias Gramnegativas y Grampositivas contra los humanos es un problema mundial, además que, la resistencia de estas bacterias a diversos fármacos es el principal obstáculo. Los fármacos a base de colistina por más que fueron prohibidos por la mayor parte de los sistemas de salud mundial décadas pasadas, por razón de su neurotoxicidad debido a su mecanismo de acción que actúan alterando las membranas externas e internas de las bacterias, provocando la muerte celular, pero la colistina está volviendo a ser usado por su gran potencial frente a las bacterias multidrogoresistentes.

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Referencias

Bialvaei, AZ y Samadi Kafil, H. (2015). Colistina, mecanismos y prevalencia de la resistencia. *Investigación y opinión médica actual*, 31 (4), 707-721.

Nation, R. L., & Li, J. (2009). Colistin in the 21st century. *Current opinion in infectious diseases*, 22(6), 535–543. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328332e672>

El-Sayed Ahmed, MAEG, Zhong, LL, Shen, C., Yang, Y., Doi, Y. y Tian, GB (2020). La colistina y su papel en la era de la resistencia a los antibióticos: una revisión ampliada (2000-2019). *Microbios e infecciones emergentes*, 9 (1), 868-885.

Mollinedo Patzi, M. A., & Gonzáles Villalobos, C. (2014). Bacterias gram negativas. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 49, 2609.

Andrade, F. F., Silva, D., Rodrigues, A., & Pina-Vaz, C. (2020). Colistin update on its mechanism of action and resistance, present and future challenges. *Microorganisms*, 8(11), 1716.

Moffatt, JH; Harper, M.; Harrison, P.; Sano, JDF; Vinogradov, E.; Seemann, T.; Enrique, R.; Grúa, B.; Michael, FS; Cox, AD; et al (2010). La resistencia a la colistina en *Acinetobacter baumannii* está mediada por la pérdida completa de la producción de lipopolisacáridos. *Antimicrobiano Agentes Quimioterap.* 54, 4971–4977.

Poirel, L.; Jayol, A.; Bontron, S.; Villegas, MV; Ozdamar, M.; Turkoglu, S.; Nordmann, P (2015). El gen *mgrB* como objetivo clave para la resistencia adquirida a la colistina en *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrobiano. Quimioterapia.* 70, 75–80.

Kaye, K. S., Pogue, J. M., Tran, T. B., Nation, R. L., & Li, J. (2016). Agents of last resort: polymyxin resistance. *Infectious Disease Clinics*, 30(2), 391-414.

Yu, Z., Zhu, Y., Fu, J., Qiu, J. y Yin, J. (2019). El metabolismo mejorado de NADH implica la destrucción inducida por colistina de *Bacillus subtilis* y *Paenibacillus polymyxa*. *Moléculas*, 24 (3), 387.

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



Gounden, R., Bamford, C., van Zyl-Smit, R., Cohen, K., & Maartens, G. (2009). Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *BMC infectious diseases*, 9(1), 1-6.

Hartzell, JD, Neff, R., Ake, J., Howard, R., Olson, S., Paolino, K., ... y Wortmann, G. (2009). Nefrotoxicidad asociada con el tratamiento con colistina intravenosa (colistimetato de sodio) en un centro médico de atención terciaria. *Enfermedades infecciosas clínicas*, 48 (12), 1724-1728.

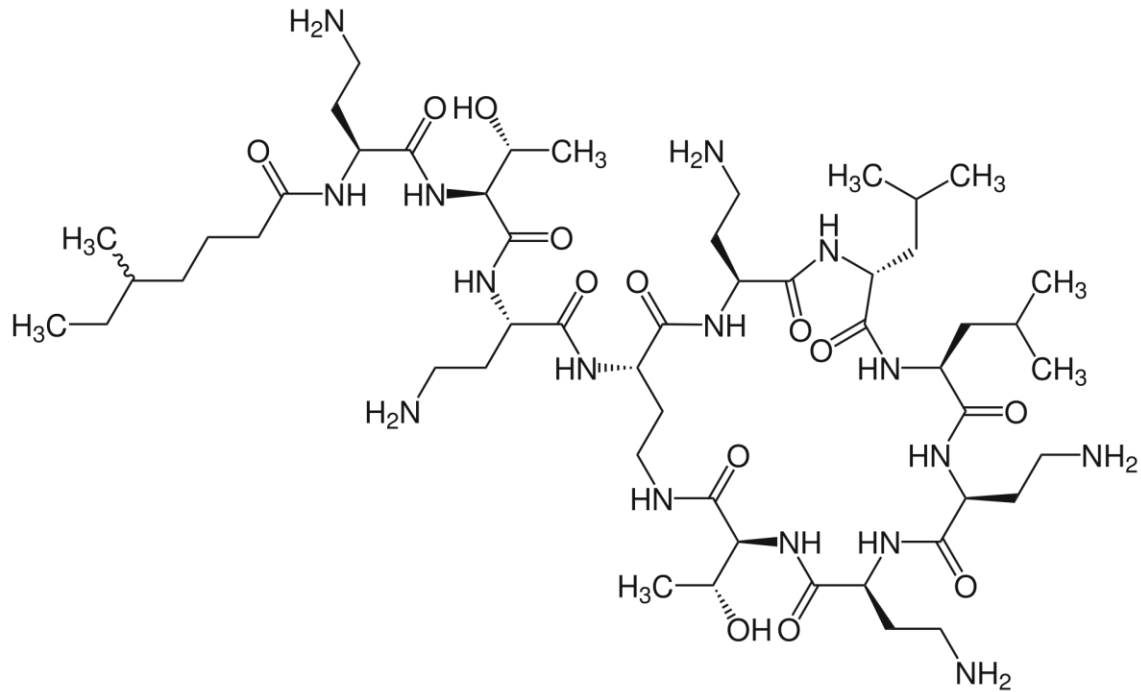
Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, Maria de los Ángeles.



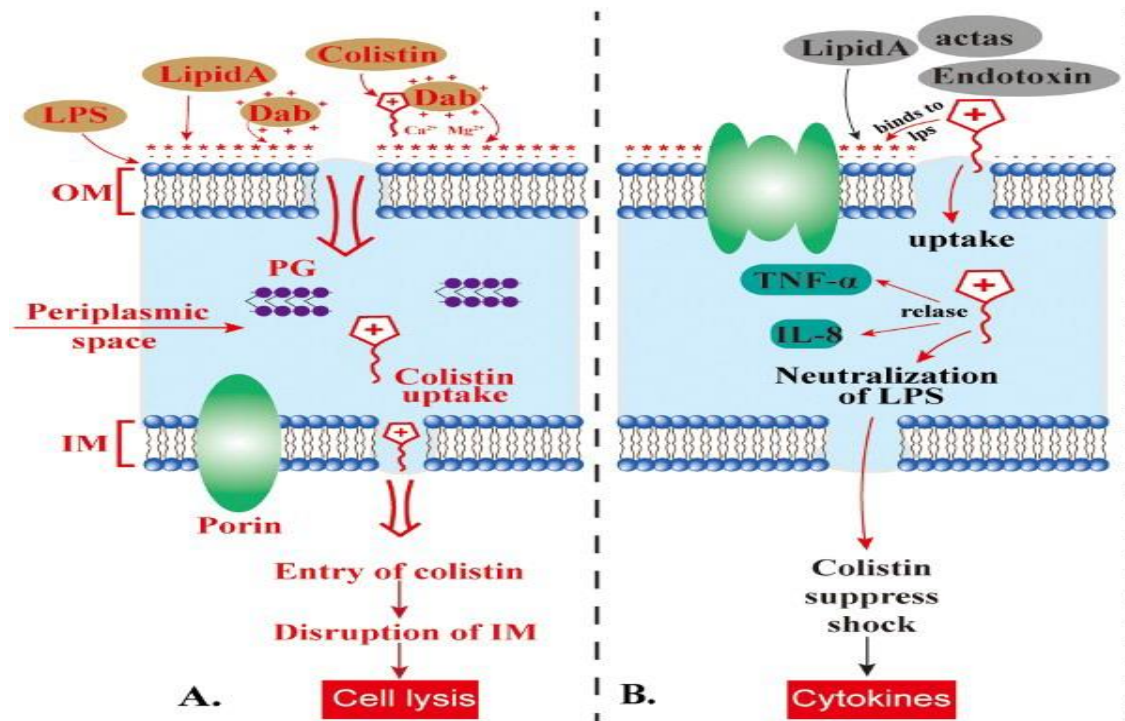
Apéndice

Tabla 1. Fórmula de la Colistina



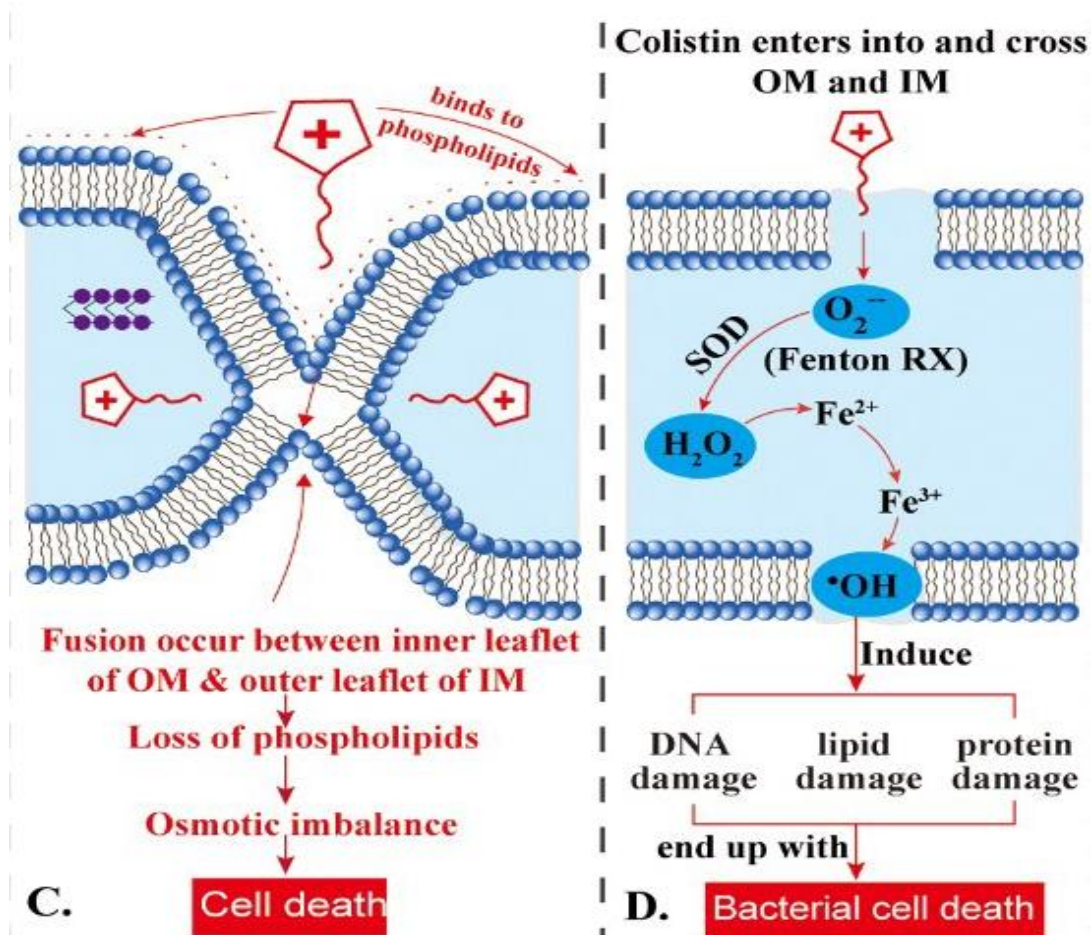
Fuente: <https://g.co/kgs/7Jkdd>

Figura 1. Acción de la colistina sobre la membrana bacteriana Gram negativa.



Leyenda: La estructura de decapeptido cíclico catiónico de la colistina se une a las moléculas de LPS aniónico al desplazar el Mg^{2+} y el Ca^{2+} de la membrana celular externa de las bacterias gramnegativas, lo que provoca cambios de permeabilidad en la envoltura celular y fugas del contenido celular. LPS: lipopolisacáridos; PG: peptidoglicano; Dab: ácido diaminobutírico (Dab); OM: membrana externa; MI: membrana interna. El esquema muestra los cinco mecanismos diferentes de actividad antibacteriana de la colistina, a saber; **(A) Actividad antibacteriana directa de la colistina:** la fusión inicial de la colistina con la membrana bacteriana se produce a través de interacciones electrostáticas entre los residuos de ácido diaminobutírico catiónico (Dab) de la colistina y los grupos de fosfato aniónico en la fracción del lípido A del LPS en la membrana externa, alterando así la membrana externa bacteriana. y membranas internas y conduce a la lisis celular; **(B) Actividad colistina antiendotoxina:** La porción de lípido A de LPS representa una endotoxina en bacterias Gram-negativas. Por lo tanto, la colistina inhibe la actividad de la endotoxina del lípido A al unirse y neutralizar las moléculas de LPS, lo que suprime la inducción del shock mediante la liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) y la interleucina 8 (IL-8). Figura creada con Adobe Illustrator versión CC 2019. Fuente: (Kaye, et al, 2016)

Figura 2. Acción de la colistina sobre la membrana bacteriana Gram negativa.



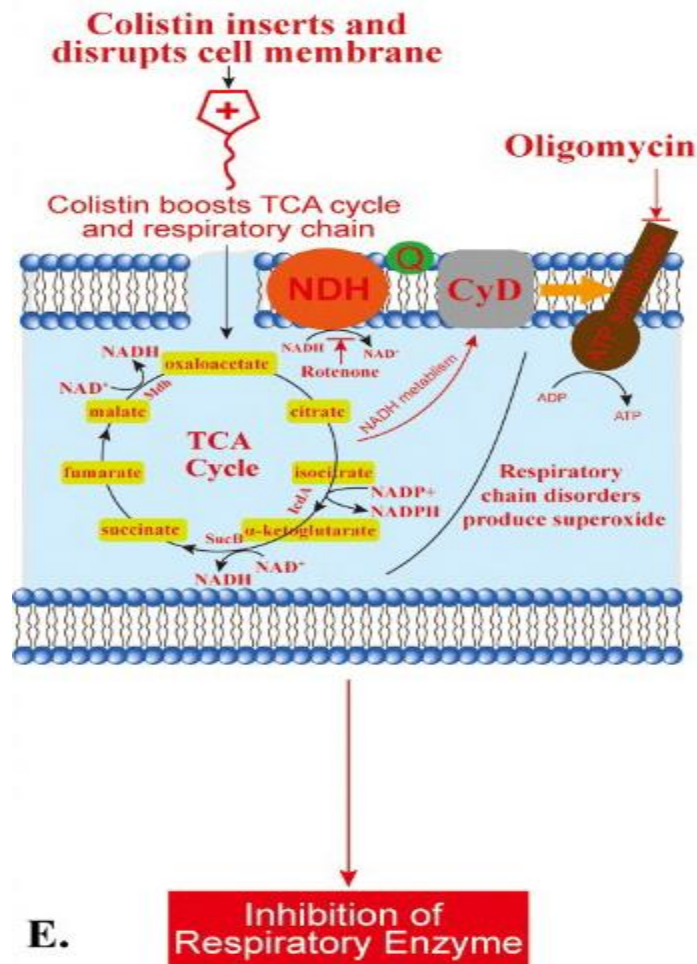
Leyenda: (C) **Vía de contacto vesícula-vesícula**: la colistina se une a las vesículas de fosfolípidos aniónicos después de transitar por el OM y conduce a la fusión de la valva interna de la membrana externa con la valva externa de la membrana citoplasmática, lo que lleva a la pérdida de fosfolípidos y muerte celular; (D) **Vía de muerte del radical hidroxilo**: la colistina actúa a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), esto se conoce como reacción de Fenton, que causa daños en el ADN, los lípidos y las proteínas, y termina con la muerte celular. Figura creada con Adobe Illustrator versión CC 2019. Fuente: (Kaye, et al, 2016)

Título: Colistina

Autor/es: De Almeida Justo, Roberto; Delgadillo Zalazar, Romy Cielo; Depollier Ribeiro Pereira, Patrick; Flores Mamani, Samuel; Llanos Segura, Juani; Ninavia Martínez, María de los Ángeles.



Figura 3. Acción de la colistina sobre la membrana bacteriana Gram negativa.



Leyenda: **(E) Inhibición de las enzimas respiratorias:** la actividad antibacteriana de la colistina se produce a través de la inhibición de las enzimas respiratorias vitales. Figura creada con Adobe Illustrator versión CC 2019. Fuente: (Kaye, et al, 2016)