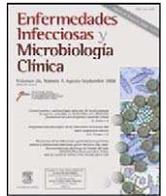


# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Revisión

## Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer

Sonia Luque<sup>a</sup>, Santiago Grau<sup>a,\*</sup>, Nuria Berenguer<sup>a</sup>, Juan Pablo Horcajada<sup>b</sup>, Luisa Sorlí<sup>b</sup>, María Milagro Montero<sup>b</sup> y Esther Salas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de agosto de 2010

Aceptado el 3 de febrero de 2011

#### Palabras clave:

Colistina  
Colistimetato  
Eficacia  
Farmacocinética-farmacodinamia  
Toxicidad  
Monitorización de fármacos

#### Keywords:

Colistin  
Colistimethate  
Efficacy  
Pharmacokinetic-pharmacodynamic  
Toxicity  
Drug monitoring

### R E S U M E N

El incremento de infecciones producidas por bacterias gramnegativas multirresistentes (BGN-MR) junto con la ausencia de alternativas terapéuticas ha conllevado la recuperación del uso de colistina en la práctica clínica. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible sobre eficacia, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) tanto de colistina como de colistimetato sódico (CMS), su profármaco, es escasa y procede de experiencias con importantes limitaciones, lo que dificulta asegurar si los regímenes de dosificación utilizados en la actualidad son los más adecuados. Esta situación pone de manifiesto la urgente necesidad de desarrollar futuros estudios prospectivos que aumenten la evidencia sobre la eficacia de colistina y CMS en el tratamiento de infecciones por BGN-MR. Adicionalmente, se precisa el desarrollo de estudios que incluyan la determinación de niveles plasmáticos de colistina y CMS para ampliar el conocimiento PK/PD y que permitan diseñar nuevos regímenes de dosificación para optimizar el uso clínico de colistina. El objetivo de esta revisión es revisar los datos disponibles sobre eficacia, seguridad y características PK/PD de colistina disponibles hasta la actualidad.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Shedding light on the use of colistin: still gaps to be filled

#### A B S T R A C T

Colistin (polymyxin E), an old antibiotic replaced by other less toxic antibiotics in the 1970s, has been increasingly used over the last decade due to multidrug-resistance in Gram-negative bacteria and lack of new antibiotics. However, there is a dearth of information on the pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and toxicodynamics (TD) of colistin and its non-active prodrug colistimethate sodium (CMS). Optimised dose regimens have not been established for different types of patients. Additionally, most PK data available in the literature were obtained from concentrations derived from potentially misleading microbiological assays. Therefore, it is urgent to conduct prospective studies to optimise CMS/colistin use in patients, in particular the critically ill. This review summarises recent key clinical studies evaluating the efficacy, toxicity and PK/PD of colistin/CMS.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Las polimixinas son una familia de antibióticos que se comercializaron en la década de los cincuenta y sesenta pero cayeron posteriormente en desuso debido a su toxicidad y a la aparición de otros antibióticos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*<sup>1–4</sup> (*P. aeruginosa*). De hecho, antes de que colistina fuera retirada del mercado farmacéutico de múltiples países, su uso se había limitado al

tratamiento de infecciones respiratorias causadas por gramnegativas multirresistentes (BGN-MR) en pacientes con fibrosis quística (FQ)<sup>5</sup>. Existen 5 tipos de polimixinas aunque únicamente la polimixina B y la E, esta última más conocida como colistina, se usan actualmente en la práctica clínica. En España, la polimixina B sólo se halla disponible para uso tópico y de colistina existen dos presentaciones comerciales: sulfato de colistina para uso tópico y oral, y colistimetato sódico (CMS) para administración parenteral o inhalada<sup>1</sup>. Recientemente se ha demostrado que CMS es un profármaco inactivo de colistina que, tras su administración parenteral, sufre un proceso de hidrólisis parcial *in vivo* para generar colistina y otros derivados sulfometilados<sup>6,7</sup>. Tanto colistina como CMS

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgrau@hospitaldelmar.cat (S. Grau).

presentan características diferentes en cuanto a su perfil farmacocinético (PK), actividad antibacteriana y toxicidad<sup>8</sup>. La creciente aparición de infecciones producidas por BGN-MR, conjuntamente con la ausencia de disponibilidad de nuevos antibióticos activos en estas situaciones, ha generado la necesidad de su recuperación en la práctica clínica<sup>9</sup>, por lo que fue recomercializada en España en el año 2004<sup>10</sup>. El principal problema del uso de colistina y CMS radica en que la información disponible sobre su eficacia clínica, seguridad, dosificación, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) es muy limitada, lo que ha impedido diseñar unos regímenes de dosificación eficaces y seguros. La causa de esta falta de datos es que su comercialización inicial, en 1959, no estuvo precedida de los procedimientos actuales de desarrollo de nuevos fármacos. En la actualidad se están efectuando algunos ensayos clínicos con colistina para esclarecer estas limitaciones<sup>11</sup>.

El objetivo de esta revisión es resumir la información disponible sobre la eficacia clínica, seguridad, PK/PD de colistina en los principales estudios realizados.

### Eficacia clínica de colistina

Hasta la actualidad no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados controlados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de colistina en el tratamiento de infecciones por BGN<sup>12</sup>. La mayor parte de la experiencia procede principalmente de estudios con limitaciones para su correcta valoración, como el tratamiento combinado o la ausencia de un grupo comparador<sup>2</sup>. El número de estudios comparativos realizados en pacientes con infecciones graves por *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) o *P. aeruginosa* se reduce a diez<sup>13-18</sup>. En todos ellos no se hallaron diferencias en la respuesta clínica o la mortalidad entre el grupo tratado con colistina y el tratado con los antibióticos comparadores excepto en dos de ellos en los que colistina obtuvo una mayor tasa de mortalidad<sup>19,26</sup>. En la tabla 1 se resumen los estudios más importantes que han evaluado la eficacia de colistina en el tratamiento de infecciones por BGN. Tal y como puede observarse, la mayoría son retrospectivos e incluyen solamente entre 28 y 185 pacientes (media de 92 pacientes), excepto una experiencia reciente que incluyó un total de 495 pacientes<sup>19</sup>.

Adicionalmente, algunos estudios no han considerado posibles factores confusores como la gravedad o el tiempo transcurrido hasta el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado<sup>13</sup>. Estas limitaciones en parte se deben a la dificultad para desarrollar ensayos clínicos con colistina cuando en muchos casos no existe una alternativa terapéutica válida como grupo comparador. En otras experiencias que han evaluado la eficacia y seguridad de colistina en el tratamiento de BGN-MR se obtuvieron tasas de respuesta de entre el 51 y el 79,1% junto con una incidencia de nefrotoxicidad de entre el 8 y el 18,6%<sup>23-25,27,30-33</sup>.

Un hecho destacable son las diferencias en la tasa de respuesta o mortalidad entre los distintos trabajos que probablemente sean debidas a las diferencias en las poblaciones incluídas (gravedad, distintos tipos de infección, pacientes críticos, pacientes con FQ, etc.), en los regímenes de dosificación empleados o de la propia situación clínica de los pacientes<sup>14,24,25,25,32,33</sup>. En este sentido, un estudio identificó la administración de una dosis diaria menor de colistina como un posible factor predictor de mortalidad, aunque no se relacionó con una menor tasa de curación clínica<sup>23</sup>. En el caso de la neumonía, en el que la eficacia de colistina ha sido ampliamente cuestionada, las diferencias en la respuesta clínica son todavía mayores. Mientras que en un estudio que incluyó a 33 pacientes con neumonía nosocomial por *A. baumannii* o *P. aeruginosa* MR fue únicamente del 25%<sup>35</sup> en otros trabajos la tasa de respuesta clínica favorable superó el 50% (rango de 55,6 y 75%)<sup>14,18,27,33</sup>.

Con respecto al tratamiento de la meningitis, una revisión reciente incluyó un total de 32 casos de meningitis por *A. baumannii* MR tratados con colistina (8 por vía intratecal y 24 por vía intraventricular) con éxito clínico<sup>36</sup>.

Un estudio prospectivo que incluyó a 200 pacientes con infección microbiológicamente documentada la mortalidad del grupo tratado con colistina (39%) fue superior a la del grupo comparador (28,8%) (OR no ajustado: 1,58 [1,08-2,31])<sup>19</sup>. A pesar de ello, se considera que la utilidad de colistina como terapia de rescate frente a microorganismos MR es incuestionable, principalmente en pacientes críticos, inmunodeprimidos o trasplantados<sup>27,30,33</sup>.

La mayoría de estudios que han evaluado la sinergia de colistina con otros antimicrobianos han obtenido tasas de respuesta similares entre colistina en monoterapia frente a la terapia combinada<sup>27,32,33,42</sup>. Aunque se ha observado sinergia *in vitro* con rifampicina<sup>43</sup>, la experiencia clínica, aunque prometedora, es escasa<sup>44</sup>. Las diferencias en las recomendaciones de dosificación de CMS en las presentaciones comerciales disponibles en Europa y en EE. UU.<sup>45</sup> es una dificultad añadida para la evaluación de la eficacia clínica de colistina. Mientras que en Europa la dosis máxima diaria recomendada de CMS para un paciente de 60 kg con función renal normal es de 480 mg, en EE. UU. es de 800 mg/día<sup>45</sup>. Este hecho evidencia la necesidad de armonizar a escala mundial las pautas posológicas y definir una única unidad de dosificación (en mg o en unidades internacionales).

### Seguridad de colistina

Las primeras experiencias con colistina en la práctica clínica se relacionaron con la aparición de importantes y frecuentes efectos adversos<sup>46</sup>, lo que conllevó su sustitución por alternativas menos tóxicas. Los estudios iniciales mostraron una incidencia media de efectos adversos con colistina administrada por vía sistémica del 25%, siendo la nefrotoxicidad la causa más frecuente (aproximadamente del 20%) seguida de la neurotoxicidad (7%)<sup>46,47</sup>.

La nefrotoxicidad se presenta principalmente como una necrosis tubular aguda manifiesta en forma de una reducción del aclaramiento de creatinina que suele aparecer durante los primeros días de tratamiento y mantenerse hasta 1-2 semanas tras su interrupción<sup>8</sup>. Se desconoce el mecanismo exacto de toxicidad aunque se ha sugerido que CMS puede inducir la permeabilidad celular y producir una lisis celular renal<sup>48</sup>. La neurotoxicidad se ha manifestado en forma de mareos, debilidad, parestesias faciales y periféricas, vértigo, alteraciones visuales, confusión, ataxia y bloqueo neuromuscular que puede desencadenar una insuficiencia respiratoria<sup>5</sup>. A pesar de este preocupante perfil de toxicidad, en análisis posteriores de estas primeras experiencias junto con datos más recientes, la incidencia de nefro- y neurotoxicidad descrita es menor que la inicial<sup>25,49-51</sup>. Nuevamente, la incidencia de nefrotoxicidad es muy variable (entre 7,4-31%) probablemente debido a las diferencias en la definición de nefrotoxicidad (> 5 definiciones diferentes)<sup>27,30,48,51</sup>, las dosificaciones empleadas y la falta de control de otros factores de riesgo de nefrotoxicidad. Se ha propuesto utilizar los criterios de RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*)<sup>52</sup> para lograr unas estimaciones más precisas y comparables<sup>48</sup>. Existe una mayor frecuencia de nefrotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>31,35</sup>. La toxicidad de colistina parece ser dosis-dependiente, reversible y que desaparece tras suspender el tratamiento<sup>49-51</sup>. La toxicidad renal parece estar más relacionada con la dosis total acumulada o con el régimen posológico empleado<sup>53</sup> que con la dosis total diaria (mg/kg/día)<sup>46,51</sup> aunque algunas experiencias no han relacionado la dosis, la duración del tratamiento, ni los parámetros PK de colistina con nefrotoxicidad u otros efectos adversos<sup>49,54</sup>.

**Tabla 1**  
Eficacia de colistina en el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos

Estudio	Diseño del estudio	N.º de pac.	Tipo de paciente e infección	Tratamiento comparador	Variable	Resultados: respuesta clínica
<i>Estudio con un grupo comparador</i>						
Paul et al <sup>19</sup> , 2010	Prospectivo	495	Infecciones nosocomiales graves por gramnegativos	Imipenem, meropenem y Amp/Sulb	Mortalidad acumulada	OR ajustado col = 1,27 (1,01-1,60) (p=0,049)
Gounden et al <sup>20</sup> , 2009	Retrospectivo	64	Infecciones por <i>A. baumannii</i> en críticos	Tobramicina	Mortalidad en UCI	64,4% col vs. 21,9% tobramicina (NS)
Betrosian et al <sup>21</sup> , 2008	Prospectivo	28	Crítico con NAVM por <i>A. baumannii</i> MR	Amp/sulb	Resolución signos y síntomas	60% col vs. 61,5% Amp/Sulb (NS)
Oliveira et al <sup>26</sup> , 2008	Retrospectivo	167	Infecciones por <i>A. baumannii</i> resistente a carbapenémicos	Amp/sulb	Mortalidad durante el tratamiento	Mortalidad durante el tratamiento: 50% polimixinas vs. 33% Amp/Sulb (p < 0,05)
Rodríguez-Guardado et al <sup>22</sup> , 2008	Retrospectivo	19	Meningitis nosocomial postquirúrgica por <i>A. baumannii</i>	Carbapenems, aminoglucósidos, Amp/Sulb	Mortalidad	No diferencias 0% con col.
Kallel et al <sup>18</sup> , 2007	Retrospectivo	120	NAVM por <i>A. baumannii</i> o <i>P. aeruginosa</i> MR	Imipenem	Respuesta clínica	75% col vs. 71,7% imipenem (NS)
Hachem et al <sup>16</sup> , 2007	Retrospectivo	95	Pacientes oncológico con infecciones por <i>P. aeruginosa</i> MR	Beta-lactámico o quinolona	Respuesta clínica, mortalidad	52% col vs. 34% otros (NS); 61% col. vs. 47% otros (NS)
Rios et al <sup>17</sup> , 2007	Retrospectivo	61	NAVM por <i>P. aeruginosa</i> o <i>A. baumannii</i> en críticos	Carbapenémico	Mortalidad	52% vs. 43% (NS)
Reina R et al <sup>15</sup> , 2005	Prospectivo	185	Infecciones por <i>P. aeruginosa</i> o <i>A. baumannii</i> tras estancia en UCI	Carbapenémicos, Amp/Sulb, Pip/Tazo, ceft, cipro, cef	Mortalidad	29% col. vs. 24% comparadores (NS)
Garnacho-Montero et al <sup>14</sup> , 2003	Prospectivo	35	NAVM por <i>A. baumannii</i> MR	Imipenem	Curación clínica, mortalidad asociada NAVM	57% vs. 57% (NS); 38% col vs. 35,7% imipenem (NS)
<i>Serie de casos sin grupo comparador</i>						
Falagas et al <sup>23</sup> , 2010	Retrospectivo	258	Infecciones por gramnegativos MR	–	Curación clínica	79,1%
Cheng et al <sup>24</sup> , 2010	Retrospectivo	115	Infecciones por gramnegativos MR	–	Respuesta clínica	51%
Montero et al <sup>25</sup> , 2009	Retrospectivo	121 episodios	Infecciones por gramnegativos MR	–	Respuesta clínica	71,9%
Pintado et al <sup>27</sup> , 2008	Retrospectivo	60	Infecciones por gramnegativos MR	–	Curación o mejoría clínica	71,7%
Falagas et al <sup>28</sup> , 2006	Prospectivo	27	Infecciones por gramnegativos sólo sensibles polimixinas	–	Mejoría clínica	85%
Berlana et al <sup>29</sup> , 2005	Retrospectivo	85 episodios	Infecciones por gramnegativos MR	–	Erradicación microbiológica, mortalidad hospitalaria	92%; 18%
Kasiakou et al <sup>30</sup> , 2005	Retrospectivo	50	Infecciones por gramnegativos MR	–	Curación o mejoría clínica	66,7%
Michalopoulos et al <sup>31</sup> , 2005	Retrospectivo	43	Infecciones adquiridas en UCI por gramnegativos MR	–	Curación o mejoría clínica	74,4%
Markou et al <sup>32</sup> , 2003	Prospectivo	24	Críticos con sepsis por Gramnegativos MR	–	Respuesta clínica	73%
Linden et al <sup>33</sup> , 2003	Prospectivo	23	Críticos con infecciones por <i>P. aeruginosa</i> MR	–	Curación o mejoría clínica	60,9%
Conway et al <sup>34</sup> , 1997	Prospectivo	53	Exacerbaciones en pacientes con FQ colonizados por <i>P. aeruginosa</i>	–	Mejoría clínica	100%

Tabla 1 (Continued)

Estudio	Diseño del estudio	N.º de pac.	Tipo de paciente e infección	Tratamiento comparador	Variable	Resultados: respuesta clínica
<i>Series de casos sin grupo comparador</i>						
Levin et al <sup>35</sup> , 1999	Prospectivo	60	Infecciones nosocomiales por <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> MR	–	Respuesta clínica	58%
<i>Casos clínicos</i>						
Cascio et al <sup>36</sup> , 2010	Prospectivo	1	Meningitis postquirúrgica por <i>A. baumannii</i> MR	–	Curación clínica	100%
Jiménez-Mejías et al <sup>37</sup> , 2002	Prospectivo	1	Meningitis por <i>A. baumannii</i> MR	–	Curación clínica	100%
Jiménez-Mejías et al <sup>38</sup> , 2000	Prospectivo	1	Meningitis por <i>A. baumannii</i> MR	–	Curación clínica	100%
Bukhary et al <sup>39</sup> , 2005	Prospectivo	1	Meningitis nosocomial por <i>A. baumannii</i> MR	–	Curación clínica	100%
Michalopoulos et al <sup>40</sup> , 2005	Prospectivo	1	Bacteriemia por <i>A. baumannii</i> MR	–	Curación clínica	100%
Kasiakou et al <sup>41</sup> , 2005	Prospectivo	2	Infección protésica por <i>A. baumannii</i> MR	–	Curación clínica	100%

Amp/Sulb: ampicilina-sulbactam; cef: cefepime; ceft: ceftazidima; cipro: ciprofloxacina; CMS: colistimetato sódico; Col.: colistina; FQ: fibrosis quística; MR: multirresistentes; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; NS: sin diferencias estadísticamente significativas; Pip/Tazo: piperacilina/tazobactam.

### Datos farmacocinéticos de colistina y de colistimetato sódico

La información PK de colistina y/o CMS disponible hasta la actualidad es muy limitada, casi todos los estudios PK disponibles en humanos se han desarrollado en poblaciones especiales (principalmente pacientes con FQ o críticos) y han incluido un escaso número de casos. La mayoría de datos PK iniciales de colistina sulfato se basan en estudios en los que fue administrada por vía endovenosa o intramuscular a animales de experimentación debido a su toxicidad potencial en humanos<sup>8,55–57</sup>. En cuanto a CMS, los regímenes actuales de dosificación se basan en estudios PK desarrollados mediante métodos microbiológicos, cuya validez y fiabilidad ha sido cuestionada. Sus principales limitaciones se deben a problemas de degradación y difusión de colistina en agar y a la incapacidad de diferenciar entre la colistina formada *in vivo* de la formada *in vitro* durante el procesado de la muestra, lo que podría sobreestimar los niveles plasmáticos obtenidos<sup>1,2,58</sup>. A lo largo de los últimos años han aparecido diferentes métodos de determinación de niveles plasmáticos de colistina y CMS basados en métodos microbiológicos<sup>59</sup>, cromatografía en capa fina<sup>60</sup>, inmunológicos<sup>61</sup>, de electroforesis capilar<sup>62</sup>, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)<sup>63</sup> y espectrometría de masas asociada a la cromatografía líquida (HPLC-Masa)<sup>3,6,64</sup>, siendo los dos últimos los más sensibles (capaces de discriminar entre pequeñas concentraciones del analito), exactos (permiten obtener resultados concordantes con los valores de referencia certificados) y precisos (permiten obtener resultados concordantes entre los datos de una serie).

En la tabla 2 se observa la gran disparidad de niveles plasmáticos de colistina y/o CMS obtenidos dependiendo de la metodología empleada en su determinación.

La introducción de métodos HPLC, de mayor validez y reproducibilidad y capaces de analizar colistina y CMS por separado en distintos fluidos biológicos, ha supuesto un gran avance, aunque estas técnicas presentan una elevada complejidad y, en consecuencia, requieren de personal altamente cualificado y especializado. En la tabla 3 se detallan los distintos factores asociados a posibles errores o dificultades en la determinación analítica de niveles plasmáticos de colistina y CMS mediante HPLC.

Con respecto a los datos PK disponibles, tanto colistina como CMS se absorben pobremente en el tracto digestivo<sup>5</sup>. Colistina se

une extensamente a tejidos como hígado, pulmón, riñón, corazón y músculo (aunque se distribuye pobremente en la cavidad pleural, parénquima pulmonar y LCR)<sup>79</sup>. Aunque en una serie que incluyó a pacientes críticos con infecciones por BGN-MR se observó que la penetración en LCR era aproximadamente del 5%<sup>72</sup>, en un caso reciente de meningitis las concentraciones de colistina en LCR fueron el 25% de las plasmáticas<sup>37</sup>. CMS parece tener una distribución limitada a compartimentos no plasmáticos según los valores descritos de su volumen de distribución, posiblemente por su elevado peso molecular y su polaridad<sup>80</sup>. No obstante, presenta un cierto grado de unión tisular que explicaría su persistencia en el organismo, aunque en un grado mucho menor que colistina<sup>8</sup>. Según datos de estudios más recientes basados en nuevos métodos de determinación de niveles, CMS se excreta principalmente por vía renal mediante filtración glomerular<sup>5</sup>. En insuficiencia renal se produce una menor excreción de CMS y, en consecuencia, una mayor fracción de esta es hidrolizada a colistina. Contrariamente, colistina se excreta mayoritariamente por vía extra-renal, aunque se desconoce con exactitud el mecanismo<sup>81</sup>. El tiempo de semivida biológica de CMS es de 1,5 h tras administración endovenosa y entre 2,75–3 h tras administración intramuscular<sup>82</sup>, alcanzando las 4 h para colistina en voluntarios sanos y en pacientes con FQ<sup>76,83</sup> y siendo de 14,4 h en pacientes críticos<sup>58</sup>. Un estudio en ratas mostró que sólo una pequeña fracción de la dosis inicial de colistina fue recuperada en la orina<sup>84</sup>.

### Datos farmacocinéticos de colistina y colistimetato sódico en poblaciones especiales

#### Datos de farmacocinética en el paciente crítico

La evidencia disponible sobre datos PK de colistina o CMS que permitan el diseño de regímenes específicos de dosificación para esta población es nuevamente escasa<sup>75</sup>. La modelización PK poblacional de colistina y CMS a partir de la información procedente de 18 pacientes críticos tratados con este antibiótico<sup>58</sup> mostró que la PK de CMS se ajustaba mejor a un modelo bicompartimental mientras la de colistina a un monocompartimental. No se observó una correlación entre la cinética de colistina y el aclaramiento renal, hecho coincidente con los resultados de otras experiencias previas que han sugerido una eliminación de colistina mayorita-

**Tabla 2**

Estudios farmacocinéticos que han analizado las concentraciones plasmáticas de colistina y/o CMS en humanos

Estudio/Año	Nº pacientes	Método analítico	Dosis CMS	Cmax (mcg/ml)	Cmin (mcg/ml)
<i>Métodos microbiológicos</i>					
MacKay et al <sup>65</sup> , 1964	22 adultos (4 con FR normal y 18 deteriorada)	Microbiológico	150 mg vía IM DU	Col: 6,3-25 (dependiendo de la FR)	–
Wright et al <sup>66</sup> , 1959	10 sanos	Microbiológico	75 mg vía IM DU	CMS: 2,96	–
Goodwin et al <sup>67</sup> , 1968	39 con distintos grados de disfunción renal	Microbiológico	75 mg vía IM DU	CMS: 2,41	–
Price et al <sup>68</sup> , 1970	14 críticos	Microbiológico	26 MU/día; (10 MUI vía IM, 10 MUI vía IV, 6 MUI vía INH)	Valor medio durante el tratamiento: Col: 49	–
Froman et al <sup>69</sup> , 1970	10 sanos	Microbiológico	150 mg DU	Col: 18	Aprox 0,2 (12 h post-administración)
Conway et al <sup>34</sup> , 1997	36 con FQ	Microbiológico	160 mg/8 h	Col: 12,3	Col: 2,3
Jiménez-Mejías et al <sup>67</sup> , 2002	1 caso meningitis	Microbiológicos	1 mUI/6 h	Col <sub>ss</sub> : 5	–
<i>Métodos no microbiológicos</i>					
Imberti et al <sup>70</sup> , 2010	13 críticos	HPLC	2 mUI/8 h	Col <sub>ss</sub> : 2,21±1,08	Col <sub>ss</sub> : 1,03±0,69
Marchand et al <sup>71</sup> , 2010	2 críticos en HD intermitente	LC-MS/MS	Paciente 1: 1 MUI/48 h; paciente 2: 2MUI/12h	–	Justo antes inicio HD: paciente 1: Col <sub>ss</sub> : 0,45; paciente 2: Col <sub>ss</sub> : aprox. 2
Gobin et al <sup>64</sup> , 2010	1 voluntario sano	LC-MS/MS	80 mg DU	Col A: 0,467 Col B: 0,119	–
Plachouras et al <sup>58</sup> , 2009	18 críticos	LC-MS	240 mg/8 h (FR normal)	Tras 4. <sup>a</sup> dosis: Col: 2,3	–
Markantonis et al <sup>72</sup> , 2009	5 críticos	HPLC	Variables 150-225 mg/8-12h	Col <sub>ss</sub> : 1,6793	Col <sub>ss</sub> : 0,9256
Jansson et al <sup>6</sup> , 2009	2 voluntarios sanos	LC-MS/MS	3 MUI DU	Tras 4. <sup>a</sup> dosis: Col A: aprox. 1; Col B: aprox. 0,5	–
Markou et al <sup>73</sup> , 2008	14 críticos	HPLC	225 mg/8-12 h	Col <sub>ss</sub> : 2,93 ±1,24	Col <sub>ss</sub> : 1,03 ± 0,44
<i>Métodos no microbiológicos</i>					
Ratjen et al <sup>74</sup> , 2006	30 con FQ	HPLC	DU: 160 mg inhalada	Col A: 0,170-0,178	–
Li et al <sup>75</sup> , 2005	1 caso HFVVC	HPLC	150 mg/48 h	CMS: 23,2; Col: 1,84	–
Li et al <sup>76</sup> , 2003	12 con FQ	HPLC	> 50 kg: 160 mg/8 h < 50 kg: 80 mg/8 h	CMS <sub>ss</sub> : 13,2 Col <sub>ss</sub> : 1,2-3,1	CMS <sub>ss</sub> : 2,0 Col <sub>ss</sub> : 0,14-1,3
Reed et al <sup>49</sup> , 2001	31 con FQ	HPLC (altas T <sup>d</sup> de procesado)	5-7 mg/kg/día (cada 8 h)	Col <sub>ss</sub> : 23 (± 6)	Col <sub>ss</sub> : 4,5 (± 4)
Le Brun et al <sup>77</sup> , 2000	1 con FQ	HPLC	160 mg/12 h vía inhalada	Aprox. 0,1	Aprox. 0,01

Cmax: concentración máxima observada o pico; Cmin: concentración mínima o valle; CMS: colistimetato sódico; Col: colistina; DU: dosis única; FQ: fibrosis quística; FR: función renal; HD: hemodiálisis; HFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua; HPLC: cromatografía líquida de alta afinidad; IM: intramuscular; INH: inhalada; IV: intravenosa; LC-MS/MS: cromatografía líquida de alta afinidad-tándem de espectrometría de masas; LC-MS: cromatografía líquida de alta afinidad-espectrometría de masas; MUI: millones de unidades internacionales.

**Tabla 3**

Factores que pueden alterar los resultados de las determinaciones analíticas de niveles plasmáticos de colistina y CMS mediante cromatografía líquida de alta resolución

Característica o factor de colistina o CMS	Dificultad o inconveniente
Mezcla compleja de al menos 30 componentes distintos <sup>6,63</sup>	Sólo cuantificables colistina A (polimixina E1) y colistina B (polimixina E2) <sup>3,84</sup>
Poca o nula absorción en el ultravioleta-visible y ausencia de fluorescencia nativa	Imprescindible derivatización con agentes fluorescentes <sup>63</sup> y estricto control de la reacción de derivatización debido a la elevada inestabilidad de los agentes fluorescentes <sup>77</sup>
Elevada adsorción sobre muchos materiales de laboratorio, hecho que puede afectar a la eficacia de los métodos de procesado de muestras <sup>6</sup>	Adecuada selección del material que debe utilizarse
Elevada labilidad de las muestras que contienen CMS y colistina en determinadas condiciones de trabajo	- Necesidad de trabajar en frío y a determinados valores de pH para evitar el proceso de hidrólisis espontánea <sup>6,58</sup> - Esencial centrifugación inmediata y en ambiente frío de las muestras obtenidas <sup>6</sup> - Tiempo de procesado total reducido <sup>6,58</sup>
Discordancia sobre el valor de Tmax (valores descritos de 10 minutos tras el fin de la infusión <sup>72,73</sup> , 30 minutos tras finalizar la perfusión de 30 minutos <sup>49,70,75</sup> y hasta 7 horas desde el inicio de la perfusión <sup>58</sup> )	Dificultad en la selección de los tiempos de muestreo

Ambos compuestos suman más del 85% del peso total de la materia prima, aunque distintas formas farmacéuticas pueden diferir en las proporciones de estos componentes mayoritarios<sup>64,78</sup>.

CMS: colistimetato; Tmax: tiempo en alcanzar la concentración máxima.

riamente no renal<sup>58</sup>. Estos hallazgos cuestionan la necesidad de administrar dosis menores de CMS en pacientes con insuficiencia renal, ya que esta práctica podría dar lugar a concentraciones subterapéuticas de colistina. En un estudio efectuado en un total de 14 pacientes críticos con función renal estable, la concentración plasmática máxima en el estado estacionario ( $C_{max_{ss}}$ ) de colistina fue de 2,93 mg/l<sup>73</sup>, valor coincidente con el observado en otros estudios<sup>58,70</sup>. Sin embargo, estos autores únicamente describieron la PK de colistina y no de su precursor, CMS<sup>73</sup>. Otro trabajo evaluó las variaciones en los parámetros PK tras administrar dosis crecientes de CMS en ratas, observándose una linealidad en la PK tanto de colistina como de CMS a las dosis utilizadas. Estos datos sugieren que CMS podría utilizarse con seguridad a dosis superiores a las actuales, aunque previamente debería confirmarse si estos resultados son extrapolables a humanos<sup>85</sup>. En un estudio prospectivo abierto se estudiaron las características PK de CMS en el estado estacionario de 13 pacientes críticos con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), así como las concentraciones de colistina y CMS en lavado broncoalveolar (BAL)<sup>70</sup>. En el estado estacionario, la  $C_{max}$  obtenida fue de  $2,21 \pm 1,08$ , la  $C_{min}$  de  $1,03 \pm 0,69$  y los cocientes  $C_{max}/C_{MI}$  y  $AUC_{0-24}/C_{MI}$  de  $1,1 \pm 0,5$  y  $17,3 \pm 9,3$ , respectivamente. Las concentraciones de colistina fueron indetectables en BAL. Los resultados mostraron que con la administración de las dosis actualmente recomendadas nuevamente se alcanzaban niveles plasmáticos subóptimos.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios PK para este grupo de población son todavía más escasos.

De hecho, la información del propio laboratorio fabricante no especifica el régimen de dosificación a establecer en pacientes con terapia de reemplazo renal<sup>86</sup> y, además, existen divergencias en la información del producto de distintos países a la hora de afirmar si CMS es eliminada por diálisis<sup>75</sup>. Un estudio publicado en 1968 analizó la influencia de factores como la insuficiencia renal, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis (HD) en los niveles plasmáticos de CMS, aunque los resultados son cuestionables debido a que la determinación de las concentraciones se realizó por métodos microbiológicos<sup>67</sup>. En base a la información disponible, la dosis inicial recomendada en los pacientes que reciben diálisis peritoneal fue de 2 mg/kg/día ya que esta es eliminada a una velocidad de 1 mg/h mediante esta técnica, lo que supone una depuración media del 16% de la dosis total durante una sesión de 2 horas<sup>67,87</sup>. Recientemente se han descrito los parámetros PK de colistina y CMS en un paciente crítico en tratamiento con hemodiafiltración veno-venosa continua (HFVVC)<sup>75</sup>. Se observó que las concentraciones séricas de CMS y colistina se hallaban por debajo de sus respectivas CMI durante un largo periodo del intervalo de administración, demostrándose que ambos compuestos se eliminaban ampliamente por HFVVC. Otra experiencia desarrollada en dos pacientes críticos sometidos a HD intermitente que recibían CMS concluyó que tanto CMS como colistina se eliminaban eficazmente mediante esta técnica dialítica<sup>85</sup>, por lo que se recomienda la administración del antibiótico tras cada sesión de HD.

#### Pacientes con fibrosis quística

Al igual que sucede con otras poblaciones especiales, existe poca información PK y además procede mayoritariamente de estudios microbiológicos<sup>49,76</sup>. En estos momentos se dispone de dos trabajos basados en métodos de HPLC que han analizado la PK de colistina y CMS en este tipo de pacientes. En ambos, la semivida biológica fue más corta que la descrita en estudios previos, hecho justificable por la mayor eliminación de los fármacos que se produce en esta

población<sup>49,76</sup>. En el primero de ellos se observó que las concentraciones de colistina en esputo eran elevadas y mantenidas en el tiempo, una característica deseable en un antibiótico que deba utilizarse en infecciones pulmonares. A pesar de ello, se ha hipotetizado que gran parte del fármaco podría hallarse en una forma inactiva unida a componentes del esputo<sup>49</sup>. Algunos autores sugieren que esta unión podría ser saturable y proponen que la administración de dosis más elevadas junto con el uso de colistina nebulizada podría aumentar su eficacia<sup>49</sup>. El segundo estudio demostró que colistina presentaba una semivida biológica más prolongada que CMS, lo que sugiere que el factor limitante de su disposición en el organismo es la eliminación y no la formación<sup>76</sup>. Las concentraciones de CMS estuvieron muy por debajo de 16 veces el valor de la CMI para las cepas sensibles aisladas, valor requerido para obtener un efecto bactericida *in vitro* completo durante 24 horas<sup>76</sup>. Sin embargo, los parámetros PK estimados por Reed et al deben considerarse como valores aparentes de todos los derivados sulfometilados de colistina (procedentes de la hidrólisis de CMS) más la propia colistina, ya que el método de determinación de los niveles plasmáticos incluyó un largo período de calentamiento en el que se habría producido una hidrólisis sustancial *in vitro* de CMS a colistina. En cambio, los resultados aportados por Li et al tienen una mayor fiabilidad al proceder de un análisis por separado de las concentraciones de colistina y CMS mediante una novedosa técnica de HPLC, lo que permitió una determinación más precisa y detallada de las características PK de ambos compuestos<sup>76</sup>.

#### Datos farmacocinéticos de colistina por vía inhalada

La limitación de los datos procedentes del uso de colistina por esta vía vuelve a poner de manifiesto la ausencia de evidencia suficiente que permita recomendar unos regímenes específicos de dosificación utilizando esta técnica de administración<sup>74,88</sup>. La mayoría de la experiencia clínica disponible sobre el uso de colistina inhalada en el tratamiento de la neumonía por BGN procede de estudios retrospectivos no aleatorizados que han incluido pacientes muy heterogéneos los cuales, además, habían recibido tratamiento con otros antibióticos de manera concomitante<sup>89</sup>. Se dispone de un ensayo clínico controlado aleatorizado que incluyó un total de 100 pacientes con NAVM por bacterias gramnegativas que comparó el tratamiento empírico sistémico sólo con varios antibióticos frente al mismo asociado a colistina nebulizada<sup>90</sup>. A pesar de que se observó una mayor tasa de respuesta microbiológica en el grupo de colistina nebulizada (60,9% vs. 38,2%,  $p=0,03$ ), la respuesta clínica fue similar en ambos grupos (51,0% vs. 53,1%,  $p=0,84$ ).

Un estudio retrospectivo caso-control en pacientes con NAVM por BGN-MR incluyó a 43 pacientes en tratamiento combinado con colistina inhalada y endovenosa frente a 43 pacientes en tratamiento con este antibiótico únicamente por vía endovenosa<sup>91</sup>. Los resultados no mostraron diferencias ni en la tasa de respuesta clínica (incluyendo curación más mejoría) (54% vs. 32,5% respectivamente;  $p=0,1$ ) ni en la de mortalidad atribuible (16% vs. 26% respectivamente;  $p=0,289$ ).

En un estudio multicéntrico se analizaron las características PK de colistina administrada por vía inhalatoria en pacientes con FQ y se comparó la eficacia de dos sistemas diferentes de nebulización<sup>74</sup>. Aunque las concentraciones séricas fueron bastante inferiores a las descritas tras la administración parenteral, los niveles en esputo fueron, como mínimo, 10 veces superiores al punto de corte de CMI propuesto por la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (4 mg/l)<sup>74,92</sup> y se mantuvieron hasta incluso transcurridas 12 h desde la administración. No se observaron diferencias de eficacia ni en los parámetros PK tras comparar los dos sistemas de administración. Estos resultados apoyan el uso de colistina inhalada como una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de infecciones respira-

torias por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ y cuestionan la opinión de algunos expertos que han sugerido que su eficacia podría afectarse por la interacción de este antibiótico con el propio sistema de nebulización o inhalación<sup>93</sup>. Asimismo, se ha propuesto la necesidad de estudiar la posible afectación sobre la colonización bronquial o una posible selección de flora emergente<sup>89</sup>.

### Datos farmacodinámicos

Los datos farmacodinámicos (PD) disponibles de colistina y CMS son todavía más escasos que los PK y, nuevamente, proceden de experiencias realizadas mayoritariamente en modelos *in vitro* o en animales de experimentación

Aunque colistina ha demostrado una actividad bactericida concentración-dependiente<sup>1,94</sup>, todavía se desconoce cuál es el índice PK/PD predictor de una mayor eficacia terapéutica. Se ha sugerido como índice de eficacia un valor del índice Cmax/CMI de entre 8-10, tal y como se ha propuesto para otros antibióticos concentración-dependientes<sup>73</sup>. Atendiendo a esta consideración, las pautas de dosificación actuales de CMS no serían suficientes para asegurar una ratio Cmax/CMI óptima para la mayoría de las cepas de BGN implicadas en las infecciones en las que se utiliza este antibiótico. Este hecho, por una parte, cuestiona la eficacia de colistina en este tipo de infecciones y, por otra, sugiere que probablemente sea necesario redefinir los puntos de corte de sensibilidad para los microorganismos frente a los que este antibiótico se considera activo. Según datos publicados por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), el punto de corte de sensibilidad para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* se ha definido en una CMI  $\leq 2$  mg/l<sup>95,96</sup>. Las Cmax de colistina observadas en la mayoría de los estudios se hallan por debajo de estos puntos de corte, especialmente en los BGN implicados en infecciones en pacientes críticos<sup>58</sup>. Una experiencia *in vitro* analizó la actividad bactericida del suero de tres regímenes de dosificación diferentes (3 mUI/8 h, 4,5 mUI/12 h y 9 mUI/24 h) y demostró que con las concentraciones obtenidas de colistina no se lograba un efecto letal completo, lo que sugiere la necesidad de evaluar la administración de dosis superiores a intervalos más prolongados<sup>97</sup>. Se ha propuesto, como con los aminoglucósidos, que la introducción de esta estrategia en la práctica clínica permitiría alcanzar Cmax más elevadas aumentando así la posibilidad de obtener valores concordantes con su actividad concentración-dependiente y reduciendo su acumulación y, por tanto, su toxicidad<sup>94</sup>. De hecho, algunas instituciones americanas ya han empezado a usar esta nueva estrategia de dosificación administrando dosis diarias de entre 4-7,5 mg/kg/día y, en algunos casos, en dosis única diaria<sup>94</sup>. Otros expertos han propuesto administrar una dosis de carga para alcanzar con mayor rapidez el estado estacionario, junto con la administración de dosis más elevadas a intervalos más extendidos<sup>58,98</sup>. En un modelo de infección por *P. aeruginosa* en ratones neutropénicos se demostró que la administración en una única dosis diaria era la más eficaz, dato coincidente con la consideración de que el cociente Cmax/CMI sería el óptimo<sup>99</sup>. Contrariamente, otros autores consideran que la administración de CMS en monoterapia en intervalo extendido puede ser inadecuada en el tratamiento por infecciones por BGN-MR<sup>100</sup> basándose en los resultados de un estudio PD *in vitro* frente a cepas de *A. baumannii* en el que esta estrategia de administración se relacionó con la ausencia de un efecto post-antibiótico suficiente y un tiempo de semivida biológica de colistina considerablemente corto (4 h)<sup>100</sup>. Bergen et al también recomiendan precaución en la administración en dosis única diaria por varios motivos<sup>83</sup>. En primer lugar porque la toxicidad de colistina parece ser concentración-dependiente y algún estudio en animales ha demostrado una mayor toxicidad con este régimen de dosificación<sup>53</sup>. En segundo lugar, la administración

de dosis más elevadas menos frecuentemente se ha asociado a una mayor tasa de aparición de resistencias en cepas de *P. aeruginosa* y finalmente debido a la ausencia, a diferencia de los aminoglucósidos, de efecto post-antibiótico<sup>83</sup>. Estos datos coincidirían con los resultados de un estudio *in vitro* en el que la administración de colistina cada 8 h fue más eficaz para minimizar el desarrollo de resistencias en cepas de *P. aeruginosa*<sup>101</sup>.

Según datos recientes procedentes de un modelo de infección en ratones, el cociente entre el área bajo la curva de la fracción libre de colistina y la concentración mínima inhibitoria (fAUC/CMI) sería el mejor índice predictor del efecto bactericida de colistina frente a *P. aeruginosa* y a *A. baumannii*, lo que sugiere que el tiempo medio de exposición a colistina es más importante que la obtención de Cmax elevadas<sup>70,102,103</sup>. Lamentablemente estos datos no pueden compararse con el valor del índice fAUC/CMI que podría obtenerse en pacientes con infección que reciban las dosis de CMS utilizadas actualmente ya que se desconoce cuáles son las concentraciones plasmáticas libres de colistina en humanos. Este antibiótico se une en plasma a un reactante de fase aguda, la alfa-1-glucoproteína ácida (AAG), cuyas concentraciones varían en función de la gravedad de la infección y del estrés fisiopatológico<sup>83,102</sup>. Dos nuevos estudios *in vitro* parecen confirmar que el índice fAUC/CMI se comporta como el mejor predictor de eficacia<sup>83,103</sup>. El primero tuvo como objetivo determinar cuál era el mejor índice PK-PD predictor de eficacia de colistina (fAUC/CMI, fCmax/CMI o fT>CMI) en un modelo de infección producida por *P. aeruginosa*<sup>83</sup>. La aplicación de un modelo PK monocompartimental dio lugar a unos valores de entre 0,06 y 18 para fCmax/CMI; de entre 0,36 y 312 para fAUC/CMI y de entre 0 y 100% para fT>CMI. El efecto bactericida global se correlacionó mejor con el índice fAUC/CMI. Adicionalmente, con valores de fCmax iguales o por encima de la CMI se observó un efecto bactericida rápido tras la primera dosis. El segundo estudio utilizó un modelo matemático PD para describir el efecto letal de colistina en un rango de distintas unidades formadoras de colonias (UFC) de *P. aeruginosa*<sup>104</sup> y valoró si el efecto de un inóculo elevado, frecuentemente asociado a un mayor número de mutantes resistentes, podía atenuar la eficacia de colistina<sup>104</sup>. Se observó una inhibición drástica de la capacidad bactericida del antibiótico en presencia de un número elevado de UFC (10<sup>8</sup> y 10<sup>9</sup>), en las que se requirieron concentraciones mucho más elevadas de colistina para lograr el mismo efecto letal. Este efecto inóculo no había sido observado en un estudio antiguo desarrollado en ratones<sup>105</sup>. Otra experiencia, también *in vitro*, analizó la actividad antibacteriana de distintas dosis de CMS clínicamente relevantes (tres regímenes intermitentes y uno en infusión continua) frente a dos cepas de *A. baumannii* heterorresistentes<sup>106</sup>. Todos los modelos PK/PD de los distintos regímenes evaluados mostraron una actividad bactericida intensa y rápida pero seguida de un recrecimiento a las 6 h del inicio de la administración del antibiótico por lo que se concluyó que las dosis de CMS recomendadas actualmente son inadecuadas para prevenir la aparición de resistencias *in vitro*<sup>106</sup>.

### Conclusiones

El valor potencial de colistina en el arsenal terapéutico de los antimicrobianos ha aumentado considerablemente en los últimos años debido a la alarmante emergencia de cepas de BGN resistentes al resto de antibióticos disponibles. El conocimiento del perfil de eficacia clínica, PK/PD y seguridad de colistina es fundamental debido a los problemas de incorporación, a corto y medio plazo, de nuevos antibióticos activos frente a estos microorganismos. La realidad actual es que la información disponible sobre las características PK y PD de colistina es muy limitada, frecuentemente contradictoria y, en consecuencia, se desconocen los regímenes de dosificación más adecuados. Adicionalmente, algunos expertos consideran esencial

desarrollar nuevos ensayos clínicos con dosis superiores de CMS y, quizás, administradas menos frecuentemente basándose en las concentraciones subterapéuticas observadas en numerosas experiencias. La situación expuesta anteriormente pone en evidencia la urgencia de desarrollar futuros estudios prospectivos que incluyan un número suficiente de pacientes que aporten una mayor evidencia clínica sobre el uso de colistina en el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes. Estos estudios deberían incluir la determinación de niveles plasmáticos de CMS y colistina, con el objetivo de ampliar los conocimientos PK/PD de este antimicrobiano, optimizar su eficacia, reducir y conocer realmente su toxicidad y evitar la aparición de resistencias. Un mejor conocimiento de su perfil PK y PD permitiría diseñar nuevos y adecuados regímenes de dosificación, especialmente necesarios en poblaciones especiales como los pacientes críticos, con FQ o con disfunción renal.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Al Dr J. Li, profesor de la *Faculty for Anti-infective Drug Development and Innovation, Victorian College of Pharmacy, Monash University, Melbourne, Australia* por su asesoramiento para la realización de esta revisión.

### Bibliografía

- Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:178-88.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:589-601.
- Ma Z, Wang J, Gerber J, Milne RW. Determination of colistin in human plasma, urine and other biological samples using LC-MS/MS. *J Chromatogr B*. 2008;862:205-12.
- Berenger P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7:434-40.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1333-41.
- Jansson BM, Karvanen M, Cars O, Plachouras D, Friberg LE. Quantitative analysis of colistin A and colistin B in plasma and culture medium using a simple precipitation step by LC/MC/MS. *J Pharmaceut Biomed Analysis*. 2009;49:760-7.
- Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1953-8.
- Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:11-25.
- Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 4:1-9.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=66292&fichaCompleta=5>.
- Clinical Trials.gov. U.S. National Institute of Health. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=colistin>.
- Falagas ME, Kasiakou SK, Tsioupras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res*. 2006;4:138-46.
- Zavascki AP, Li J. *Infection the Lancet*. 2008;8:403-4.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendía JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1111-8.
- Reina R, Estensoro E, Sáenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Int Care Med*. 2005;31:1058-65.
- Hachem RY, Chemaly RF, Ahmar CA, Jiang Y, Boktour MR, Rjaili GA, et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1905-11.
- Ríos FG, Luna CM, Maskin B, Sáenz Valiente A, Lloria M, Gando S, et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. *Eur Respir J*. 2007;30:307-13.
- Kalleh H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med*. 2007;33:1162-7.
- Paul M, Bishara J, Levkovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1019-27.
- Gounden R, Bamford C, van Zyl-Smit R, Cohen K, Maartens G. Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *BMC Infect Dis*. 2009;9:26.
- Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infection*. 2008;56:432-6.
- Rodríguez-Guardado A, Blanco A, Asensi V, Pérez F, Rial JC, Pintado V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:908-13.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:194-9.
- Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:297-300.
- Montero M, Horcajada JP, Sorli L, Álvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection*. 2009;37:461-5.
- Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1369-75.
- Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect*. 2008;56:185-90.
- Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP, Roditakis G, Samonis G. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:596-9.
- Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jódar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:39-47.
- Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaidis GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3136-46.
- Michalopoulos AS, Tsioupras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:115-21.
- Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multidrug-resistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care*. 2003;7:R78-83.
- Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2003;37:e154-60.
- Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52:987-93.
- Levin AS, Barone AA, Penco M, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1008-11.
- Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri FF, Stassi G, et al. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e572-9.
- Jiménez-Mejías ME, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas FJ, Martín-Lozano D, Prados T, Pachón J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:212-4.
- Jiménez-Mejías ME, Becerril B, Márquez-Rivas FJ, Pichardo C, Cuberos L, Pachón J. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with intravenous colistin sulfomethate sodium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:970-1.
- Burkharly Z, Mahmood W, Al-Khani A, Al-Abdely HM. Treatment of nosocomial meningitis due to multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin. *Saudi Med*. 2005;50:348-52.

40. Michalopoulos A, Kasiakou S, Rosmarakis E, Falagas M. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:142–5.
41. Kasiakou SK, Fragoulis K, Tzagarakis G, Mistidis P, Kapaskelis A, Falagas ME, et al. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* fixation device-related orthopedic infections in two patients with intravenous colistin. *Microb Drug Resist.* 2005;11:287–9.
42. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:1227–30.
43. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:224–8.
44. Song JY, Lee J, Heo JY, Noh JY, Kim WJ, Cheong HJ, et al. Colistin and rifampicin combination in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:281–4.
45. Li J, Turnidge JD. Defining the dosage units for colistin and colistin methanesulfonate: urgent need for international harmonization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:4231–2.
46. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects on sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med.* 1970;72:857–68.
47. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin b sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother.* 1999;33:960–7.
48. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1724–8.
49. Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:645–54.
50. Bosso JA, Liptak CA, Seilheimer DK, Harrison GM. Toxicity of colistin in cystic fibrosis patients. *Ann Pharmacother.* 1991;25:1168–70.
51. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10:R27.
52. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2008;109:e182–7.
53. Wallace SJ, Li J, Nation RL, Rayner CR, Taylor D, Middleton D, et al. Subacute toxicity of colistin methanesulfonate in rats: comparison of various intravenous dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1159–61.
54. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis.* 2005;5:1.
55. Renard L, Sanders P, Laurentie M. Pharmacokinetics of colistin sulfate administered by intravenous and intramuscular routes in the calf. *Ann Rech Vet.* 1991;22:287–394.
56. Ziv G, Nouws JF, van Ginneken CA. The pharmacokinetics and tissue levels of polymyxin B, colistin and gentamicin in calves. *J Vet Pharmacol Ther.* 1982;5:45–58.
57. Al-Khayyat AA, Aronson AL. Pharmacologic and toxicologic studies with the polymyxins. II comparative pharmacologic studies of the sulfate and methanesulfonate salts of polymyxin B and colistin in dogs. *Chemotherapy.* 1973;19:82–97.
58. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelajkis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin alter intravenous administrations in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3430–6.
59. Leroy P, Decolin D, Nicolas S, Archimbault P, Nicolas A. Residue determination of two co-administered antibacterial agents-cephalexin and colistin- in calf tissues using high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 1989;7:1837–46.
60. Thomas AH, Thomas JM, Holloway I. Microbiological and chemical analysis of polymyxin B and polymyxin E (colistin) sulfates. *Analyst.* 1980;105:1068–75.
61. Kitagawa T, Ohtani W, Maeno Y, Fujiwara K, Kimura Y. Sensitive enzyme immunoassay of colistin and its application to detect residual colistin in rainbow trout tissue. *J Assoc Off Anal Chem.* 1985;68:661–4.
62. Kristensen HK, Hansen SH. Separation of polymyxins by micellar electrokinetic capillary chromatography. *J Chromatogr A.* 1993;628:309–15.
63. Li J, Milne RL, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Jonson DW. A simple method for the assay of colistin in human plasma, using pre-column derivatization with the 9-fluorenylmethyl chloroformate in solid-phase extractant cartridges and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B.* 2001;761:167–75.
64. Gobin P, Lemaitre F, Marchand S, Couet W, Olivier JC. Assay of colistin and colistin methanesulfonate in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Ag Chemother.* 2010;54:1941–8.
65. Mackay DN, Kaye D. Serum concentration of colistin in patients with normal and impaired renal function. *N Engl J Med.* 1964;270:394–7.
66. Wright WW, Welch H. Chemical, biological and clinical observations on colistin. *Antibiot Annual.* 1959/1960;7:61–74.
67. Goodwin NJ, Friedman EA. The effects of renal impairment, peritoneal dialysis, and hemodialysis on serum sodium colistimethate levels. *Ann Intern Med.* 1968;68:984–94.
68. Price DJ, Graham DI. Effects of large doses of colistin sulphomethate sodium on renal function. *Br Med J.* 1970;28:525–7.
69. Froman J, Gross L, Curatola S. Serum and urine levels following parenteral administration of sodium colistimethate to normal individuals. *J Urol.* 1970;103:210–4.
70. Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Lotti GA, Langer M, et al. Steady-state pharmacokinetics and bronchoalveolar lavage concentration of colistin in critically ill patients after intravenous colistin methanesulphonate administration. *Chest.* 2010;138:1333–9.
71. Marchand S, Frat JP, Petitpas F, Lemaitre F, Gobin P, Robert R, et al. Removal of colistin during intermittent haemodialysis in two critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1836–7.
72. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4907–10.
73. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther.* 2008;30:143–51.
74. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:306–11.
75. Li J, Rayner CR, Nation RL, Deans R, Boots R, Widdecombe N, et al. Pharmacokinetics of colistins methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4814–5.
76. Li J, Coulthard K, Milne RW, Nation RL, Conway D, Peckham D, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:987–92.
77. Le Brun PP, De Graaf AI, Vinks A. High-performance liquid chromatographic method for the determination of colistin in serum. *Ther Drug Monit.* 2000;22:589–93.
78. Decolin D, Leroy P, Nicolas A, Archimbault P. Hyphenated liquid chromatographic method for the determination of colistin residues in bovine tissues. *J Chromatogr Sci.* 1997;35:557–64.
79. Kunin CM, Bugg A. Binding of polymyxin antibiotics to tissues: the major determinant of distribution and persistence in the body. *J Infect Dis.* 1971;124:394–400.
80. Goodwin NJ. Colistin and sodium colistimethate. *Med Clin North Am.* 1970;54:1267–76.
81. Gupta S, Govil D, Kakar PN, Prakash O, Arora D, Das S, et al. Colistin and polymyxin B: the re-emergence. *Indian J Crit Care Med.* 2009;13:49–53.
82. Maviglia R, Nestorini R, Pennisi MA. Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infections. *Current Drug Targets.* 2009;10:895–905.
83. Bergen PJ, Bullitta JB, Forrest A, Tsuji BT, Li J, Nation RL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* using an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3783–9.
84. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1766–70.
85. Marchand S, Lamarche I, Gobin P, Couet W. Dose-ranging pharmacokinetics of colistin methanesulphonate (CMS) and colistin in rats following single intravenous CMS doses. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1753–8.
86. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66292&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
87. Greenberg PA, Sanford JP. Removal and absorption of antibiotics in patients with renal failure undergoing peritoneal dialysis. Tetracycline, chloramphenicol, kanamycin, and colistimethate. *Ann Intern Med.* 1967;66:465–70.
88. Byrne NM, Keavey PM, Perry JD, Gould FK, Spencer DA. Comparison of lung deposition of colomycin using the HaloLite and the Pari LC Plus nebulisers in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2003;88:715–8.
89. Sadfar A. Feasibility of aerosolized colistin in the era of escalating drug-resistant *Pseudomonas pneumonia*. Pressing need for validation clinical trials. *Intensive Care Med.* 2010;36:1110–1.
90. Rattanapawan P, Lorstuththam J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2645–9.
91. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1238–44.
92. MacGowan AP, Wise R. Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48 suppl 1:17–28.
93. Knoch M, Keller M. The customised electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2005;2:377–90.
94. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD, Rotschafer JC. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-

- resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:905–9.
95. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement. Document M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute; Wayne, PA: 2006.
  96. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 19 June 2008. Clinical breakpoints. Disponible en: <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICmiscellaneous.html/>. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing.
  97. Daikos GL, Skiada A, Pavleas J, Vafiadi C, Salatas K, Tofas P, et al. Serum bactericidal activity of three different dosing regimens of colistin with implications for optimum clinical use. *J Chemother.* 2010;22:175–8.
  98. Molina J, Cordero E, Pachón J. New information about the polymyxin/colistin class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:2811–28.
  99. Kethireddy S, Lee DG, Murakami Y, Stamstad T, Andes DR, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* in thighs of neutropenic mice (abstract A-4, p1). Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 17-20; 2007. Chicago, Illinois: American Society for Microbiology; 2007.
  100. Owen RJ, Li J, Nation RL, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* isolated. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:473–7.
  101. Bergen PJ, Li J, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:636–42.
  102. Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J, et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1117–24.
  103. Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1984–90.
  104. Bulitta JB, Yang JC, Yohonn L, Ly NS, Brown SV, D'Hondt RE, et al. Attenuation of colistin bactericidal activity by high inoculum of *Pseudomonas aeruginosa* characterized by a new mechanism-based population pharmacodynamic model. *Antimicrob Ag Chemother.* 2010;54:2051–2.
  105. Davis SD. Activity of gentamicin, tobramycin, polymyxin B, and colistimethate in mouse protection tests with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975;8:50–3.
  106. Tan CH, Nation RL. Activity of colistin against heteroresistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Hemother.* 2007;51:3413–5.