

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (04/05/2009)

COLISTIMETATO DE SODIO

Datos del solicitante

Dra. XXX del Servicio de Neumología solicita la inclusión de Colistimetato de sodio inhalado para el tratamiento de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (Uso compasivo).

Datos del medicamento

DCI: COLISTIMETATO DE SODIO

Grupo terapéutico: J01XB OTROS ANTIBACTERIANOS: POLIMIXINAS

Forma farmacéutica: VIAL

Composición cuantitativa: 1MUI

Vía de administración: INHALATORIA

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVP
650255	PROMIXIN®	1MUI	VIAL	PRAXIS PHARMACEUTICAL SA	402,18 €

Farmacología

Acción farmacológica:

Antibacteriano, Antibiótico del grupo de las polimixinas derivado de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Es un polipéptido, activo frente a bacterias aeróbicas Gram-negativas. Las polimixinas son agentes tensioactivos que actúan uniéndose y alterando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana produciendo con ello la muerte celular. Actúan fundamentalmente frente a bacterias Gram-negativas que poseen una membrana externa hidrófoba. Puntos de corte: Sensible: 4 mg/l. Resistente: = 8 mg/l.

-Bacterias sensibles:
Aerobios Gram-negativos: *Acinetobacter* spp,
CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

Citrobacter spp, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp.
Pseudomonas aeruginosa
- Bacterias resistentes:
Aerobios Gram-negativos: *Brucella* spp, *Burkholderia cepacia* y especies relacionadas, *Neisseria* spp, *Providencia* spp, *Serratia* spp
Anaerobios Gram-negativos: *Bacteroides fragilis*.
Resistencia: La resistencia adquirida al colistimetato de sodio en *Pseudomonas aeruginosa* es rara. Sin embargo, estudios in vitro en *E.coli* han demostrado que puede aparecer resistencia por modificación de los grupos fosfato de los lipopolisacáridos de la pared celular

Farmacocinética:

- Absorción: El colistimetato de sodio se absorbe mal en el tubo digestivo por lo que debe administrarse por vía parenteral. Las concentraciones séricas tras la nebulización raramente exceden de 4,0 mg/l (50.000 UI/l) en comparación con las concentraciones séricas de 10-20 mg/l (aprox. 125.000-250.000 UI/l) que se obtienen tras la administración intravenosa. La absorción gastrointestinal es insignificante, por lo tanto la ingestión del colistimetato de sodio depositado en la nasofaringe es poco probable que incremente la exposición sistémica. La absorción seguida a la administración pulmonar parece ser variable y trabajos clínicos han demostrado que las concentraciones séricas resultantes pueden oscilar desde niveles indetectables hasta por encima de 4 mg/l. La absorción después de la administración pulmonar está influenciada por el sistema nebulizador, tamaño de gota del nebulizador y por el estadio de la enfermedad pulmonar subyacente. Un estudio en pacientes con fibrosis quística mostró que no se detecta colistimetato de sodio en orina tras la administración por inhalación de 1 MUI dos veces al día durante 3 meses, a pesar de que se reconoce que la excreción tiene lugar principalmente por vía urinaria.
- Distribución: El colistimetato de sodio se une poco a las proteínas plasmáticas. Se sabe que las polimixinas permanecen en tejido muscular, hígado, riñón, corazón y cerebro. La administración mediante inyección intravenosa de 150 mg (aproximadamente 2 MUI) a voluntarios sanos produjo niveles séricos máximos de 18 mg/l a los 10 minutos. El volumen de distribución obtenido en un estudio en pacientes con fibrosis quística fue de 0,09 l/kg.
- Metabolismo: In vivo el colistimetato de sodio

se convierte en su base. Aproximadamente un 80% de la dosis se recupera sin transformar en orina. No existe excreción biliar.

- Eliminación: No se dispone de información sobre la eliminación de colistimetato de sodio tras nebulización. Tras administración intravenosa, la excreción es fundamentalmente renal recuperándose alrededor de un 80% a las 24 horas. La dosis debe ser reducida cuando existe insuficiencia renal para prevenir la acumulación. La semivida de eliminación es de aproximadamente 1,5 horas, contrastando con una semivida de eliminación de $3,4 \pm 1,4$ horas en pacientes con fibrosis quística a los que se les administró una infusión intravenosa única de 30 minutos.
- La cinética del colistimetato de sodio parece ser similar en todos los grupos de edad, siempre y cuando la función renal sea normal.

Indicaciones clínicas:

- **Vía inhalatoria: Infecciones pulmonares causadas por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con FIBROSIS QUÍSTICA.**

Posología:

DOSIFICACIÓN:

Se individualizará la dosis en función del microorganismo responsable y la gravedad de la infección, y de factores del paciente como edad, peso o funcionalidad renal.

- Adultos, inhalatoria: De forma general, 1-2 MUI/8-12 h. No obstante, tanto la dosis como la duración del tratamiento dependerán del tipo de infección:

- * Colonización inicial con *P. aeruginosa*: 2 MUI/12 h durante 3 semanas.
- * Infecciones frecuentes y recurrentes (menos de 3 cultivos positivos en 6 meses): 2 MUI/8 h durante 3 meses.
- * Colonización crónica (tres o más cultivos

positivos en 6 meses): 1-2 MUI/12 h, administrados a largo plazo.

El tratamiento se asociará a otros antibióticos orales o parenterales.

- Niños, inhalatoria:

* Niños mayores de 2 años: Se recomiendan las mismas dosis que en adultos.

* Niños de 2 años o menores: no se ha evaluado la seguridad y eficacia.

Posología en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal: Tras su administración intravenosa, se elimina inalterado con la orina, por lo que en insuficiencia renal es necesario disminuir la posología:

* Insuficiencia renal leve (Cp creatinina = 1,2-1,46 mg/100 ml; CLcr 40-75% del normal): 1-1,5 MUI/12 h, hasta un máximo de 2-3 MUI diarios.

* Insuficiencia renal moderada (Cp creatinina = 1,47-2,42 mg/100 ml; CLcr 25-40% del normal): 0,8-2 MUI/12-24 h, hasta un máximo de 1,5-2 MUI diarios.

* Insuficiencia renal grave (Cp creatinina = 2,43-3,85 mg/100 ml; CLcr <25% del normal): 1-1,5 MUI/36 h, hasta un máximo de 0,6-1 MUI diarios.

En caso de administración por vía inhalatoria no parece necesario proceder a reajustar la posología. Sin embargo se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos, y si fuera necesario, ajustar la posología según se ha establecido para la vía intravenosa.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:

- Vía inhalatoria: Para preparar la solución de inhalación, se reconstituirá el polvo con 2-4 ml de agua para inyectables estéril. A continuación se introducirá la solución en la cámara de un nebulizador homologado con una fuente de aire u oxígeno. Tras la inhalación, se desechará la solución no inhalada. El colistimetato sódico se inhalará después de cualquier otro fármaco que se administre por inhalación bucal.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a colistina.

- MIASTENIA GRAVE: El colistimetato de sodio reduce la liberación presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular y por ello no debe utilizarse en pacientes con miastenia gravis.

Precauciones

- INSUFICIENCIA RENAL: Es nefrotóxico. Se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal ya que el colistimetato de sodio se excreta por el riñón, siendo necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Posología y forma de administración). Se debe utilizar con máxima precaución en pacientes con porfiria.

Interacciones

- 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 nefrotóxicos o neurotóxicos (p. ej. cefalotina y aminoglucósidos) debe evitarse o realizarse con la máxima precaución, debido a que pueden potenciarse los efectos neuro y nefrotóxicos. Hay posibilidad de parálisis (incluyendo apnea) e insuficiencia renal.

Reacciones Adversas

- Sistema nervioso: MAREO, PARESTESIA facial transitoria, ALTERACIONES DEL LENGUAJE (lenguaje farfullante), inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, CONFUSIÓN, psicosis y apnea.

La aparición de manifestaciones de neurotoxicidad se ha relacionado con la presencia de concentraciones séricas elevadas de colistimetato de sodio, asociadas con sobredosis o con una falta de ajuste de dosis en pacientes

con disfunción renal. El uso concomitante de bloqueantes neuromusculares de tipo curariforme o de antibióticos con efectos neurotóxicos similares pueden conducir también a la aparición de neurotoxicidad. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas.

- Respiratorios, torácicos y mediastínicos: Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de colistimetato de sodio mediante nebulizador son TOS SECA y ESPASMO BRONQUIAL (aproximadamente 10% de los pacientes) que se manifiesta como opresión en el pecho y que puede detectarse mediante un descenso del VEF1.
- Renales y urinarios: Se han descrito casos de deterioro de la función renal, generalmente tras la administración por vía intravenosa o

intramuscular de dosis superiores a las recomendadas en pacientes con función renal normal o en pacientes con disfunción renal en los que no ha habido ajuste de dosis, o bien en el caso de utilización concomitante de otros antibióticos nefrotóxicos. Estos efectos son generalmente reversibles si se interrumpe el tratamiento.

- Hipersensibilidad: ERUPCIONES EXANTEMÁTICAS. Si estas reacciones se produjeran se deberá suspender el tratamiento con colistimetato de sodio. Se han comunicado casos de dolor de garganta o FARINGITIS, ESTOMATITIS que podrían ser debidos a fenómenos de hipersensibilidad o a candidiasis.

- Locales en el punto de inyección: irritación local.

Evaluación de la eficacia

El colistimetato de sodio es un principio activo incluido en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, por lo tanto voy a comentar las diferencias existentes entre el medicamento disponible en el hospital y la nueva formulación que se propone, que presenta un dispositivo de inhalación innovador.

En la actualidad no se ha podido demostrar con un grado de evidencia científica suficiente el papel del colistimetato de sodio inhalado en los pacientes con bronquiectasias, posiblemente debido a la falta de homogeneidad de los parámetros recogidos en los distintos estudios y a la heterogeneidad en sí de los pacientes con bronquiectasias, pero parece una opción prometedora.

Ante la ausencia de estudios los servicios de Neumología, Farmacia y Microbiología de nuestro hospital, se plantearon realizar un estudio experimental, aprobado el 22 de diciembre de 2008 por el CEIC.

La eficacia y seguridad para el paciente, de la administración de un antibiótico inhalado en un tratamiento crónico depende de dos factores: del propio antibiótico y del nebulizador utilizado. La importancia del nebulizador utilizado es fundamental ya que los nebulizadores convencionales a chorro o ultrasónicos producen una nube continua de aerosol sin tener en cuenta el ritmo respiratorio del paciente. Este método de administración resulta poco eficiente, además de muy variable.

El sistema I-neb AAD tiene un volumen residual muy pequeño que permite la introducción en la cámara de cantidades más pequeñas de fármaco. El volumen de llenado es de sólo 1ml. De este modo se puede emplear menos fármaco para administrar la misma dosis al paciente.

Se concluye que al inhalar Promixin® con I-neb AAD, se utiliza la mitad del fármaco que otros colistimetatos de sodio inhalados con nebulizadores convencionales, y la cantidad de fármaco que llega al pulmón y el efecto

terapéutico es el mismo. Las ventajas que presenta el Promixin® frente a otros colistimetatos de sodio son:

- Incrementa el nivel de cumplimiento de tratamiento: gracias a la precisión de la dosis administrada, el menor tiempo de tratamiento (3-5 minutos versus 15-20 minutos con los nebulizadores normales) y al chip que registra el número de tratamientos, la cantidad de fármaco emitida y la duración de cada tratamiento, los niveles de cumplimiento terapéutico son mayores que con otros nebulizadores utilizados.

- El sistema I-neb AAD necesita la mitad de fármaco: por la precisión de la dosis administrada y las paradas que hace el sistema en las fases de exhalación o cuando el paciente detiene momentáneamente el tratamiento, la cantidad de fármaco que se debe introducir en el sistema es la mitad del que habitualmente se utiliza con otros nebulizadores. Además una mínima proporción de fármaco sale al ambiente en comparación con los nebulizadores convencionales.

- Permite al médico comprobar el seguimiento del tratamiento mediante un programa de software: el sistema I-neb AAD, además de controlar la administración del fármaco, registra el número de tratamientos, la cantidad de fármaco emitida y la duración de cada uno.

- Preciso en la dosis administrada: el sistema I-neb AAD analiza las tres primeras respiraciones del paciente y solamente produce aerosol en la primera parte de la inhalación, única fase en la que el fármaco llega hasta las vías aéreas inferiores. Así, la dosis administrada es más precisa y no se pierde antibiótico al ambiente.

- Disminuye el tiempo empleado en la nebulización (3-5 minutos frente a 15-20 minutos con los nebulizadores convencionales): aunque es difícil valorar económicamente el tiempo empleado por el paciente en sus visitas al hospital así como el tiempo empleado por los especialistas y personal sanitario en administrar los antibióticos con nebulizadores convencionales, ello representa una ventaja adicional tanto para el hospital como para el paciente, facilitando el cumplimiento del tratamiento.

- Presentación libre de cargo para el Sistema Nacional de Salud y para el paciente: en la actualidad, los compresores están dentro del sistema de prestaciones de la Seguridad Social de cada Comunidad, éstos son alquilados por las casas suministradoras por un coste por día (alrededor de 3-4€ por día para compresores de alto flujo). Si el nebulizador está excluido de estas prestaciones (caso del e-flow rapid) el paciente debe comprarlo alrededor de 650€ y con un coste de cambio de membrana cada 6 meses de 50€).

Evaluación económica

En la siguiente tabla se muestra el coste por tratamiento de la especialidad farmacéutica disponible en el hospital para el tratamiento de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, junto con la nueva alternativa solicitada. Debido al nebulizador innovador, la dosis de Promixin® que

se propone para realizar los cálculos del coste sería la mitad que para el colistimetato de sodio con el nebulizador convencional. También se presentan los costes de Promixin® en caso de utilizar la misma dosis de colistimetato de sodio que con el nebulizador convencional.

	Colistimetato de sodio	Colistimetato de sodio + I-neb	Colistimetato de sodio + I-neb
Posología	2 MUI/12 h	1 MUI/12 h	2MUI/12h
Coste tto./día (PVL+IVA)	23,64€	23,62€	47,24€
Coste tto./paciente (PVL+IVA)	496,44€	496,02€	992,04€

Conclusiones

Promixin® se considera una innovación importante en el tratamiento de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, por el sistema de nebulización I-neb AAD que presenta. La indicación que se propone no está aprobada en la ficha técnica, por tanto debería tramitarse como uso compasivo en aquellos casos que no sean Fibrosis Quística. Tiene multitud de ventajas y el

coste no es superior si se utiliza la dosis prevista (mitad de la dosis que para el colistimetato de sodio con nebulizador convencional).

Bibliografía

1. Ficha técnica de Promixin®
2. Ficha técnica de Colistimetato de sodio G.E.S.®
3. Parent's adherence with nebulizer treatment of their children when using an adaptive aerosol delivery system. Nikander K, Arheden L, Denyer J, Cobos N. J Aerosol Med. 2003 Fall; 16(3): 273-81.