

COLISTINA

Dr. Lacides Serrano.
D.M.V.Z; Ph.D.
Pharvet Ltda.



INTRODUCCION

Es un antibiótico, de tipo bactericida, perteneciente al grupo de los polipeptídicos, donde se agrupan con Bacitracina, la Polimixina B y la Tirotricina con actividad antibacteriana contra gérmenes gram negativos, tales como E.Coli, Salmonella, Campilobacter y Pseudomona aeruginosa, en las especies animales.

La Colistina es producida por el Bacillus Polymyxa, variedad Colistinus, en el año de 1950, también se conoce como polimixina E1. Difiere de la Polimixina B, por la posición de un aminoácido en la posición 6 (D leucina en la Colistina y Fenilalanina en la Polimixina B)

En medicina veterinaria se usa preferencialmente el sulfato de Colistina, para los productos orales. El colistimetato sódico es una sal para aplicación parenteral. Las sales de colistina son muy solubles en agua.

La unidad de Colistina se define como la concentración que inhibe el crecimiento de E.coli 95 I.S.M en un mL de caldo a pH 7.2. A la Colistina base pura se le ha asignado una potencia de 1000ug de actividad por mg (miligramo), es decir 30.000UI/mg. La potencia teórica del sulfato de Colistina es de 800ug de actividad base por mg (24.000U.I./mg). (EMEA 2002). De acuerdo con Martindale, la potencia del Sulfato de Colistina no puede ser inferior a 19000UI/mg calculada con respecto a la sustancia seca.

Espectro

Colistina es altamente efectiva contra de E. Coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella ssp, Haemphilus spp, Pasteurella spp, Brucella spp, Aerobacter aerogenes y Bordetella bronchiseptica.

La actividad contra gérmenes gram positivos es muy baja.

MECANISMO DE ACCION

El Sulfato de Colistina, actúa alterando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana, es decir actúa como un tensoactivo cationico, rompiendo la estructura de los Fosfolipidos, esta acción lleva a la perdida de elementos nutritivos para la bacteria.

Las Polimixinas desorganizan la membrana externa de las bacterias Gram negativas por su unión a los fosfolipidos (endotoxinas)

FARMACOCINÉTICA

La Colistina se considera como un antibiótico muy poco absorbible por la vía oral en los animales domésticos, donde se emplea preferencialmente, como son las aves y los cerdos.

Por la absorción tan baja, las concentraciones plasmáticas son usualmente indetectables posterior a la administración oral. Cierta absorción puede verse, en los animales recién nacidos.

La vida media en el perro, para dosis de 1.1 y 2.2mg/Kg, vía intramuscular, es de 2,7 horas aproximadamente, y en ternero vía I.V. a razón de 5mg/Kg, fue de 4-6 horas.

En pollitos con una dosis oral de 50mg/Kg se detectaron niveles séricos y biliares de 10.2 microgramos/ml y 5.7 microgramos/ml, aproximadamente a las 2 horas postadministración.

En cerdos, con dosis similar, 50mg/Kg, se reportaron concentraciones séricas y biliares de 8.3 microgramos y 9.0 microgramos por mL respectivamente. (EMEA 2002)

En otro estudio (Terakado et al 1972) no se detectaron concentraciones séricas de Colistina en lechones gnotobioticos, cuando se alimentaron con Colistina, en la leche esterilizada, a razón de 40mg/Kg de Sulfato de Colistina; estos resultados sugieren una falta de biodisponibilidad oral. [Citado por Friedlander & Arnold (2006)].

Como consecuencia de la falta de absorción oral, la Colistina es un producto bastante seguro, tanto en forma terapéutica, como en seguridad alimentaria, y así se expresa en reportes de la EMEA (2002)

La absorción, aunque es escasa, en las aves, es influenciada por la edad (HARITOVA et al 2003). Estos investigadores usaron para el estudio pollos de 1 semana, 1 mes y 2 meses, y gallinas de 1 año de edad, administrando Colistina sulfato por vía I.V. y oral, en agua de bebida.

Los parámetros farmacocinéticos en este trabajo muestran biodisponibilidad oral casi nula para aves de 2 y 12 meses (0.97 y 0.40%) respectivamente y de 4.74 y 5.29% para los pollos de 1 semana y un mes de edad.

En la siguiente tabla se puede ver los valores cuánticos reportados por los autores (HARITOVA et al 2003).

Parámetros farmacocinéticos de Colistina administrada por vía I.V (1mg/Kg) y vía oral (30mg/Kg), en pollos de diferentes edades, datos expresados como promedio mas o menos SD. (Desviación estándar).

PARAMETROS	EDAD			
	1 SEMANA	1 MES	2 MESES	1 AÑO
I.V AUC (ug/mL.h)	2.06 ±0.59	4.31±0.41	2.62±0.68	5.11±0.65
VIA ORAL				
C.max (Ug/mL)	0.70±0.5	2.92±3.24	0.8±0.19	0.59±0.29
T.max (h)	0.56± 0.2	1.22±0.28	0.44±0.11	0.47± 0.26
AUC (Ug/mL.h)	2.60±0.81	7.16±1.51	0.59±0.20	2.20± 1.40
M.R.T	2.97±0.27	1.83±0.30	1.07±0.20	1.41± 0.16
F%	4.47	5.29	0.97	0.40

AUC: área bajo la curva, MRT: Tiempo de residencia medio, C.max: Concentración máxima, T.max: Tiempo máximo, F% Biodisponibilidad

De este estudio puede confirmarse, que la biodisponibilidad oral en aves es despreciable, y si se tiene en cuenta el grado de excreción en los animales de mayor edad, es posible que el riñón juegue un papel importante por su mayor maduración si tenemos presente que el metabolismo no se presenta con este antibiótico (HARITOVA et al 2003).

EXCRECION

La Colistina se excreta muy lentamente en forma inalterada por la orina, principalmente por filtración glomerular, cuando el antibiótico es inyectado, ya que por vía oral se absorción es despreciable.

La excreción en aves y cerdos, posterior a la administración oral, es vía heces, frecuentemente unida a Fosfolipidos Intestinales.

SINERGISMO

La Colistina ha demostrado tener sinergia con novobiocina, ácido fusídico, eritromicina, betalactámicos, sulfonamidas y trimetoprim.

RESIDUOS

En cerdos, alimentados con alimento medicados con Colistina equivalente a 100.000UI/Kg (3.33mg) de Colistina al día, por 7 días consecutivos, no se encontraron residuos, y los tejidos comestibles, al analizarlos estuvieron por debajo del límite de cuantificación. En otro estudio, con una dosis mayor, 114.000UI/Kg, por 15 días consecutivos, mostraron resultados similares.

En pollos con dosis de 100.000 UI/Kg, por 5 días, en el alimento no se encontraron concentraciones detectables en los tejidos. Similares resultados se observaron con 114.000UI/Kg por 15 días.

Residuos en huevos, no se detectan en aves ponedoras, suministrando el antibiótico en el agua de bebida. Se encuentran residuos en huevos, cuando el antibiótico es administrado por aplicación intramuscular.

En aves, a las que les administro Colistina a razón de 114.000 UI/Kg por 15 días y cuyos huevos se recogieron y analizaron, hasta por 10 días después de finalizado el tratamiento, los mismos no mostraron concentraciones detectables de Colistina.

Residuos de Colistina (UI/g) en clara, yema y huevo total después de una inyección intramuscular de 50.000UI/Kg de peso corporal.

Tejido	Tiempo después de la inyección(días)	Promedio ±SD
Albumina(Clara)	1	<6
	2	<6
Yema	1	<3
	2	
	3	12.5±4.2
	4	12,0±3.6
	5	11.2±3.9
	6	9.0±3.0
	7	5.7±2.3
	8	<3
Huevo Total	1	
	2	3.33±1,20
	3	3.81±1.12
	4	4.00±1.27
	5	3.57±1.25
	6	2.93±0.82
	7	1.72±0.69

Tomado de “Friendlander & Arnold (2006). Colistin-First Draft, de acuerdo a estudios de Roudaut (1989)”.

DOSIS

Las dosis varían entre los productos y las especies pero generalmente la dosis diaria recomendada de sulfato de Colistina es de 75.000UI/Kg en aves y de 100.000UI/Kg en cerdos, terneros y conejos. (Frielander l & Arnold d, 2006); estas dosis corresponden a un promedio de 3.75-5 mg/kg de peso vivo.

La Colistina puede ser administrada en la leche, en el agua, en el alimento o en inyección. Generalmente en el agua es administrada a razón de 25-50 mg/litro.

En el alimento la dosis recomendada varía entre 100 a 200 ppm. A través del alimento la Colistina se usa en el control y tratamiento de afecciones entéricas a razón de 80-100p.p.m (80-100 gramos/tonelada) por periodos de 1 semana.

En casos agudos, y a criterio del M.V, se puede utilizar 200ppm por los mismos 7 días.

USOS

La colistina es usada para el control y tratamiento de enfermedades, especialmente a nivel gastrointestinal, producidos por las bacterias gram negativas, especialmente E. Coli y Salmonella (EMEA 2002)

En los seres humanos la Colistina se usa para el tratamiento de Pseudomona aeruginosa, resistente a otros antibióticos, por vía parenteral.

TOXICOLOGIA

La toxicología aguda de Colistina en ratón es de:

DL50	I.V.	5.46 mg/Kg
	I.P.	19.80 mg/Kg
	S.C	48.6 mg/Kg
	Oral	720 mg/Kg

En ratas:

DL50	I.P.	9.6 mg/Kg
	Oral	110mg/Kg

Estudios de toxicidades crónicas, en perros y ratas, con Sulfato de Colistina, vía oral, por 90 días consecutivos, no mostraron efectos de toxicidad. (Sato H, boletín Meiji Seika)
La toxicidad aparece con signos neurotóxicos y efectos bloqueantes neuromusculares, cuando el antibiótico se aplica por vía parenteral (I.M.;I.V.) en especies de experimentación (perros, terneros).

BIBLIOGRAFIA

- Colistin-summary report (2002).EMEA
- Sato H. Presente y futuro de la Colistina. Meiji Seika – publicación
- Haritova A, et al (2003). Pharmacokinetics of Colistin in chickens at different ages. Bulgarian Journal of veterinary Medicine 6, (4) 245-250
- Anadon Arturo (2000) – Sulfato de Colistina, farmacología, usos clínicos y toxicología Universidad Complutense-Madrid (2000)
- Friedlander I and Dieter Arnold (2006). Colistin, First Draft FAO.
- Roudaut B (1989) Depletion of colistin in eggs following medication of laying hens. Veterinary quarterly 11.183-185
- Sato H et al (1972). Studies on the distribution of colistin sulfate in the body. Distribution and change with time in chicken and pigs by oral administration. Japanese Journal antibiotics(traslation)25, 239-245.
- Prescott J et al (2000) Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine – third edition. Iowa state University press – AMES – USA

COLSUPRIX

Colsuprix es la marca de PHARVET Ltda para la Colistina (sulfato)

Colsuprix viene al 10%, es decir que por cada 1 Kilo de producto hay 100 gramos de Colistina sulfato

Las indicaciones básicas son el control y tratamiento de las afecciones producidas por E Coli, Salmonella y Campilobacter.

La Colistina, en nuestro medio, en que no obliga la legislación europea, puede adicionarse también como promotor de crecimiento, sobre una dosis variable de 20 a 50ppm.

Colsuprix es un producto para agregar al alimento concentrado o también se puede disolver en el agua de bebida.

En el alimento para el barrido intestinal del E Coli, para protección del animal, puede utilizarse a razón de 1 Kilo por tonelada por una semana.

En el tratamiento, de afecciones intestinales severas puede utilizarse 2 Kilogramos por tonelada de alimento por espacio de 1 semana.

En el caso de querer utilizarse en el agua de bebida, la dosis sugerida es de 3.75-5mg/Kg, es decir que un sobre de 1 Kilogramo (100 gramos de Colistina sulfato) alcanzaría para tratar 20.000 a 25.000Kg de peso vivo diariamente.

Colsuprix puede diluirse en el agua así:

500 gramos (½kilo) en 1000 litros de agua o 1 Kilogramo(1bolsa) por cada 2000 litros de agua.

Colsuprix es un producto versátil en su aplicación (agua o alimento) para aves y cerdos.

Dr. Lacides Serrano Vega

D.M.V.Z; Ph.D.

Académico correspondiente extranjero de la
Real Academia de Ciencia Veterinarias