



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX**

**INCIDENCIA DE NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES INFECTADOS  
TRATADOS CON COLISTIMETATO  
DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX**

**TESIS DE POSGRADO  
Para obtener el título de especialista en  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
DULCE LEONOR ALBA RANGEL**

**ASESORES DE TESIS  
DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS  
DR. FDO. ROGELIO ESPINOSA LOPEZ  
MÉXICO, D.F. 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **ASESORES DE TESIS**

**Dr. Luis Javier Castro D´Franchis**  
Jefe de Medicina Interna  
Profesor titular del curso de Medicina Interna  
Hospital Central Norte PEMEX

**Dr. Fernando Rogelio Espinosa López**  
Director Médico  
Hospital Central Sur PEMEX

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Paco y Marileo, gracias por el apoyo incondicional, son la razón de mi vida, mi inspiración, fortaleza y felicidad día a día.

A mi familia, gracias mamá.

A mis profesores Dr. Espinosa y Dr. Castro, por la oportunidad invaluable que me otorgaron para mi superación, son un ejemplo.

A mis compañeros y amigos de residencia.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>11</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS</b>	
▪ <b>General</b>	<b>13</b>
▪ <b>Específicos</b>	<b>13</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>14</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>24</b>

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, la emergencia de bacterias Gram-negativas resistentes a la mayoría de los antibióticos disponibles a nivel mundial ha llevado a la nueva administración de polimixinas B y E como terapia de “último recurso” en pacientes críticamente enfermos [1]. La incidencia de infecciones causadas por patógenos Gram-negativos multi-fármaco-resistentes se ha incrementado de forma global en los últimos 10 años; siendo responsables de neumonía, neumonía asociada a ventilador, bacteremia, meningitis, infecciones de vías urinarias e infecciones relacionadas a catéteres vasculares, entre otros. Por esta razón, antibióticos antiguos como la polimixina E (colistina/colistimetato) o polimixina B han sido nuevamente aplicados. Se han publicado múltiples artículos en cuanto al éxito del uso de colistina o polimixina B contra infecciones causadas por agentes multi-fármaco-resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*[2].

La incidencia, cada vez más alta, de infecciones severas causadas por patógenos multi-drogo-resistentes en pacientes críticos, es considerada un reto terapéutico. Los carbapenémicos, antibióticos de elección para este tipo de patógenos, se han reportado gradualmente menos útiles en quienes se identifican infecciones por cepas de *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter aerogenes* sp carbapenémico-resistentes.

## MARCO TEÓRICO

Las polimixinas son antibióticos pertenecientes a un grupo polipéptico catiónico que contiene cinco diferentes componentes (polimixina A-E), los cuales fueron descubiertos en 1947. La colistina, también conocida como polimixina E, fue el primer antibiótico descubierto en Japón en 1949. Únicamente se han usado polimixina B y E en la práctica clínica. La polimixina B difiere únicamente en un aminoácido del colistimetato, ambas son producidas desde el *Bacillus* spp.

La colistina fue sintetizada por la subespecie colistinus del *Bacillus polymyxa*. Su uso se extendió a Europa en la década de los '50 y en Estados Unidos en 1959. Las formulaciones intravenosas de colistina y polimixina B fueron usadas por aproximadamente dos décadas; más fueron gradualmente abandonadas a nivel mundial a principios de 1970 debido a reportes de toxicidad severa. Durante las dos décadas pasadas, el uso de colistina intravenoso fue principalmente restringido para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio causadas por patógenos Gram-negativos multi-drogo-resistentes en pacientes con fibrosis quística. La polimixina B se continuó utilizando en soluciones tópicas y oftálmicas durante todo este tiempo.

### Formas de colistina

Se encuentran comercialmente dos formas de colistina: CMS (también llamado colistina sódica metanesulfonato, colistina metanesulfonato, colistina sulfometato o colistimetato), el cual tiene uso de forma paraenteral e inhalada. Otra forma es el sulfato de colistina el cual es usado de forma oral y tópica.

Ambos preparados son hidrolizados en una mezcla compleja con derivados parcialmente sulfonados los cuales poseen actividades antibacteriales diversas. La complejidad química del colistimetato y las diferencias entre colistimetato y colistina en términos de estabilidad, farmacocinética y farmacodinamia no han sido completamente reconocidas.

### **Mecanismo de acción**

Las polimixinas consisten en una molécula cíclica decapeptídica, con carga positiva la cual la une a cadenas de ácidos grasos que se relacionan al ácido 6-metil-octánico o al ácido 6-metil-eptanoico. La mayor diferencia entre las moléculas de polimixina B y E es en sus componentes aminoácidos. Las moléculas catiónicas de la polimixina B y colistina compiten y desplazan los iones de calcio y magnesio, los cuales en condiciones normales estabilizan la molécula lipopolisacárida de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. Estos compuestos son bactericidas con blanco en la pared celular bacteriana, causando disrupción de la permeabilidad de la membrana y en última instancia la muerte celular.

Las polimixinas son pobremente absorbidas desde el tracto gastrointestinal. La colistina se concentra en el hígado, riñón, músculo, corazón y pulmones mas no cruza, de manera consistente, la barrera hemato-encefálica en meninges no inflamadas. Son rápidamente absorbidas posterior a la inyección intramuscular alcanzando un pico sérico a los 30 minutos posterior a aplicación

Su distribución es de  $1.30 \pm 0.20$  L/Kg . El porcentaje de colistina libre en plasma es del 36 al 67% a concentraciones entre 0.5 y 12 mg/L.

La vida media de colistina en dosis intravenosa a dosis de 5.0 mg/kg es de  $269 \pm 58$  minutos.

Son dializables de forma limitada debido a su gran tamaño molecular y su nula capacidad de unión tisular o plasmática. Las polimixinas son excretadas principalmente a nivel renal.

Estudios de farmacocinética en la década de 1960 demostraron que su vida media en suero se incrementa, de 6 horas en individuos con función renal preservada, a 48 horas o más en pacientes con anuria.

### **Espectro de actividad**

El colistimetato muestra un rango amplio de espectro contra la mayoría de los gérmenes Gram-negativos aislados clínicamente. El colistimetato tiene actividad contra especies comunes de *Enterobacterias* y *Aeromonas*, con actividad limitada



contra especies de *Vibrio* y otros gérmenes Gram-negativos no fermentadores, con resistencia en *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii* y *Serratia marcescens*. Se ha reportado susceptibilidad de especies de *Aeromonas* con excepción de *A. jandaei*, *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*, *Sternotrophomonas maltophilia*. Muestra actividad importante contra especies multi-resistentes de *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Klebsiella*.

El colistimetato tiene actividad contra *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* y *Legionella pneumophila*. Patógenos como *Neisseria* spp (incluyendo meningococo y gonococo), *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori* y especies de *Brucella* son naturalmente resistentes. La mayoría de las bacterias Gram-positivas de importancia clínica son resistentes a colistina.

### **Resistencia adquirida**

El potencial de generar resistencia a colistina es bajo, se cuenta con estudios limitados en cuanto a resistencia adquirida a colistina. Después de más de 10 años de su uso en el Centro Danés de fibrosis quística, éste fármaco ha demostrado alta eficacia y baja incidencia de resistencia. Se ha reportado desarrollo de resistencia de *P. aeruginosa* principalmente relacionada a el uso crónico de fórmulas inhaladas de colistimetato.

### **Mecanismo de resistencia**

Se cuentan con estudios limitados en cuanto al mecanismo de resistencia a colistina. Estudios realizados en *P. aeruginosa* sugieren un rol de OprH (o H1), una proteína de membrana externa, la cual se encuentra sobre-expresada en ambientes bajos en magnesio resultando en resistencia a polimixina B y gentamicina. En Enterobacterias, cambios en la polaridad de los lipopolisacáridos con carga negativa, inducen resistencia debido a alteración en la regulación del locus pmrA y phoP[5].

Las resistencias por mutación son usualmente bajas en *Salmonella*. *P. aeruginosa* ha probado que puede desarrollar resistencia elevada después de un proceso de

adaptación en la presencia de colistina/polimixina B en estudios in vitro. Existe una resistencia cruzada entre el grupo de polimixinas. Algunas cepas de *P. aeruginosa*, que desarrollaron resistencia a colistina, mostraron aumento en la sensibilidad a otros antibióticos como el cloranfenicol y en particular a la tetraciclina, al que dicho organismo es generalmente resistente.

A nivel molecular, la resistencia puede encontrarse relacionada a composiciones lipídicas diferentes de los lipopolisacáridos o debido a sustitución de la proteína OprH por magnesio en la membrana externa.

### **Eventos adversos**

Los principales eventos adversos de las polimixinas son nefrotoxicidad, neurotoxicidad y bloqueo neuromuscular. Las polimixinas pueden causar efecto tóxico directo a nivel renal que resulta en necrosis tubular aguda e insuficiencia renal o falla terminal, manifestada por incremento en niveles séricos de urea y creatinina, asociada con disminución de la depuración de creatinina. La administración de colistimetato puede también causar hematuria, proteinuria y cilindruria. La nefrotoxicidad del colistimetato parece ser menor comparada con la asociada a polimixina B. La administración concomitante de otros agentes potencialmente neurotóxicos incrementan la posibilidad del desarrollo de insuficiencia renal aguda.

### **Mecanismo de daño renal**

Se ha sugerido que la toxicidad de las polimixinas pueden ser atribuibles a su contenido D-aminoácido y sus componentes ácido-grasos. El mecanismo propuesto de inducción de nefrotoxicidad es mediante aumento de la permeabilidad de membrana, resultando en un aumento de flujo de cationes, aniones y agua desencadenando edema celular y lisis. Un estudio experimental demostró que la colistina incrementa la conductancia transepitelial vesical. La magnitud del incremento de la conductancia es dependiente de la concentración y tiempo de exposición a las polimixinas, así como a su concentración divalente catiónica[1,4].

La nefrotoxicidad es dosis-dependiente, usualmente reversible tras su retiro. Se han reportado rangos de nefrotoxicidad que varían desde al 0 y hasta el 50%, en estudios reportados desde 1970 a la fecha. Los estudios llevados a cabo de 1990 a 2010 determinan rangos de nefrotoxicidad que en promedio son cercanos al 37%. Las razones para esta variabilidad pueden ser secundarias a toma de diferentes criterios para evaluación de la toxicidad renal, la población del estudio y otras condiciones clínicas relacionadas[8].

### **Factores de riesgo asociados a falla renal**

Dentro de los factores de riesgo identificados, se encuentra la administración concomitante de agentes potencialmente nefrotóxicos, como diuréticos y antimicrobianos. En cuanto a los predictores independientes de falla renal aguda asociados al tratamiento con colistimetato intravenoso se han identificado el sexo masculino, uso concomitante con inhibidores de calcineurina, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia[3,11].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido al aumento de incidencia de infecciones ocasionadas por gérmenes Gramnegativos multi-fármaco-resistentes, han resurgido fármacos con acción probada contra dichas bacterias. El colistimetato, fármaco del grupo de las polimixinas, fue en la década de los 50s y 60s un fármaco de uso común el cual se discontinuó en la década de los 70s secundario a alta incidencia de nefrotoxicidad y con el advenimiento de nuevos fármacos antipseudomonas, los aminoglucósidos, fue cayendo en desuso hasta el año 2000, en el que las nuevas cepas de gérmenes Gramnegativos, entre ellos la *Pseudomona aeruginosa*, con alta resistencia a los fármacos de uso habitual han obligado a la reintroducción de colistimetato, mas la incidencia de falla renal sigue siendo una importante limitante de inicio con este fármaco.

Hasta el momento, en hospitales latinoamericanos o de otros países en desarrollo, no se cuenta con estudios publicados para valorar incidencia de nefrotoxicidad relacionada a colistimetato. Una revisión de la literatura evidenció estudios procedentes de los Estados Unidos de Norteamérica, Korea del Sur y otros países desarrollados.

## **JUSTIFICACIÓN**

La literatura científica publicada incluye pocos estudios acerca de la frecuencia de efectos nefrotóxicos de colistimetato en hospitales de los países desarrollados y ninguno que provenga de los países en desarrollo en hospitales generales.

En Latinoamérica en general y en México en particular, los datos con que se cuenta acerca de los efectos tóxicos de la polimixina E son aún imprecisos, ya que gran parte de ellos pasa sin detección.

En el Hospital Central Norte de PEMEX no se cuenta aún con una medición de la incidencia de la falla renal aguda relacionada a uso de colistimetato, por lo que contar con información fiable que permita el análisis de los procesos en que ocurre el evento tóxico renal es el primer paso para su prevención y consecuente disminución.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- Determinar la incidencia de insuficiencia renal aguda en paciente infectados manejados con colistimetato en el Hospital Central Norte durante el año 2012, determinando el riesgo-beneficio en el uso de dicho fármaco.

### **ESPECÍFICOS**

- Identificar los factores que intervienen para la presentación de la falla renal aguda.
- Analizar las consecuencias de la falla renal presentados en el hospital.
- Identificar cuáles son los factores correlacionados en la presencia de falla renal aguda inducida por colistimetato.

El estudio se realizó en el Hospital Central Norte de PEMEX durante junio del año 2011 a junio del 2012.

## MATERIALES Y MÉTODO

Diseño. El estudio se llevó a cabo en el Hospital Central Norte de PEMEX. Se realizó un estudio retrospectivo con revisión de pacientes mayores de 18 años de edad que recibieron colistimetato intravenoso o intramuscular por un periodo mayor a 72 horas del periodo comprendido del 1 de junio de 2011 al 30 de junio del 2012, Se generó una lista por parte del servicio de farmacia identificando a los pacientes que recibieron colistimetato, se incluyeron a los pacientes tratados con colistimetato con expedientes clínicos electrónicos completos, con un peso superior a los 35 Kg.

Se ubicaron a 37 pacientes en tratamiento con colistimetato en el periodo mencionado, de los cuales 9 se encontraban con expediente electrónico incompleto, un paciente se encontró con diagnóstico de insuficiencia renal crónico terminal en manejo previo a base de diálisis peritoneal y 5 pacientes con tratamiento menor a 72 horas, por lo que al final se revisaron 22 expedientes (59.4% del total inicial).

Proceso de revisión. Se realizó la recolección de datos incluyendo la indicación para el uso de colistimetato, la dosis total acumulada en miligramos, duración de tratamiento en días. Se calculó la filtración glomerular por medio de la ecuación de Cockcroft-Gault:  $(1.23 \times \text{peso} \times (140 - \text{edad})) / \text{creatinina sérica}$  (multiplicado por 0.85 en mujeres). Durante el tratamiento se monitorizó el nivel de creatinina sérica. Se recolectaron los niveles de creatinina basales, así como el nivel de creatinina máximo alcanzado durante el tratamiento con colistimetato y el nivel de creatinina a las 6 semanas (+/- una semana) posterior al término de tratamiento con colistimetato.

Definición de variables. La falla renal aguda fué definida conforme a los criterios de RIFLE, el cual define falla renal aguda como un incremento de la creatinina

sérica superior al 50% de la basal en un periodo menor a 7 días, se clasifica en los siguientes estadios[11]:

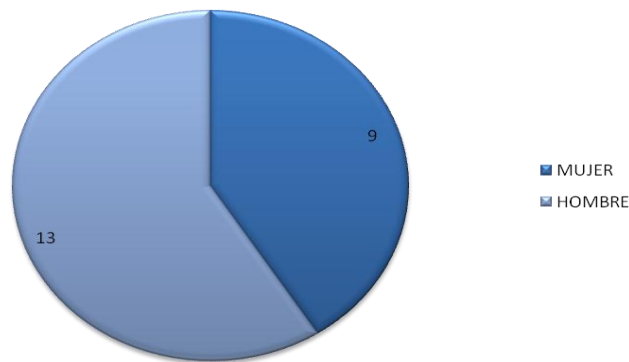
ESTADIO DE RIFLE	INCREMENTO EN CREATININA SÉRICA
Risk (riesgo)	>50%
Injury (daño)	>100%
Failure (falla)	>200%
Loss (pérdida)	Necesidad de terapia de sustitución renal mayor a 4 semanas
End stage (estadio terminal)	Necesidad de terapia de sustitución renal mayor a 3 meses

Análisis estadístico. Se complementó por medio de el programa SPSS, versión 12.0.1 (SPSS). Los cambios en el nivel de creatinina de forma temporal fueron analizados usando repeticiones en la medición y análisis de la varianza, con comparaciones pareadas hechas usando el test T pareado. Se usaron el test exacto de Fisher y el test rank-sum Wilcoxon para determinar las diferencias entre los pacientes con y sin evidencia de falla renal aguda. La  $P < 0.05$  fue considerada como estadísticamente significativa.

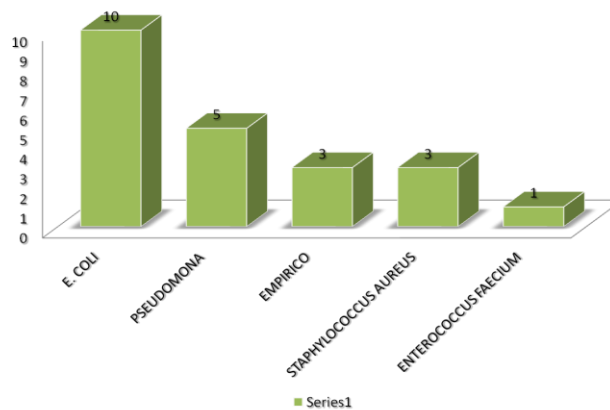


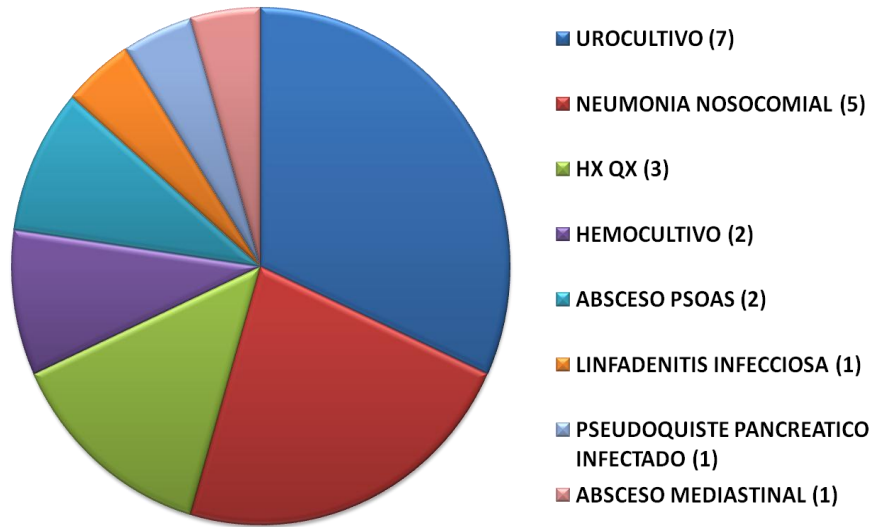
## RESULTADOS

Un total de 22 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el análisis, de los cuales 13 fueron hombres y 9 mujeres. La edad promedio fue de 62.0 años en hombres y 62.5 años en mujeres.

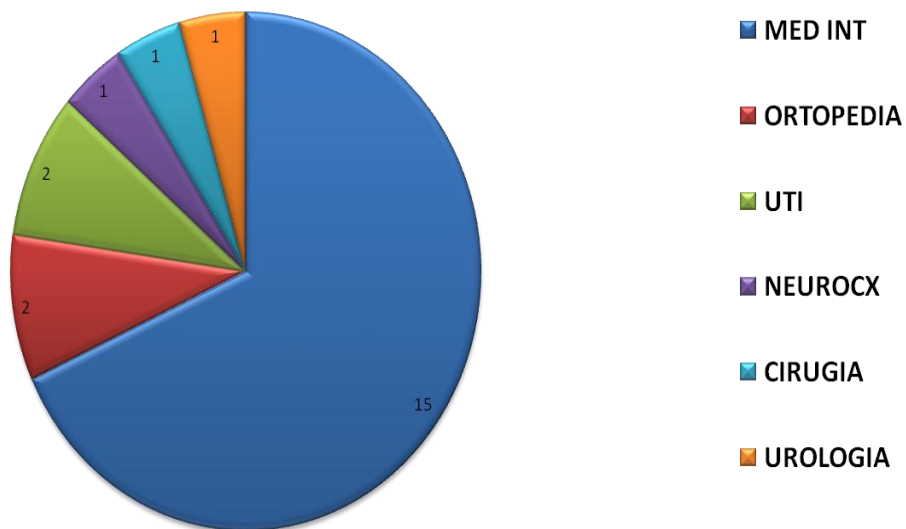


Los pacientes se encontraron infectados principalmente por *E. coli* (45%) y infección por *Pseudomona aeruginosa* (22%), en cuanto al sitio de infección, el principal fue urocultivo (31%), neumonía nosocomial (22%), cultivo de herida quirúrgica (13%), hemocultivo (9%), absceso de psoas (9%), y otros cultivos (13%). Un paciente falleció durante el periodo del estudio, con causa de defunción diferente a falla renal aguda.

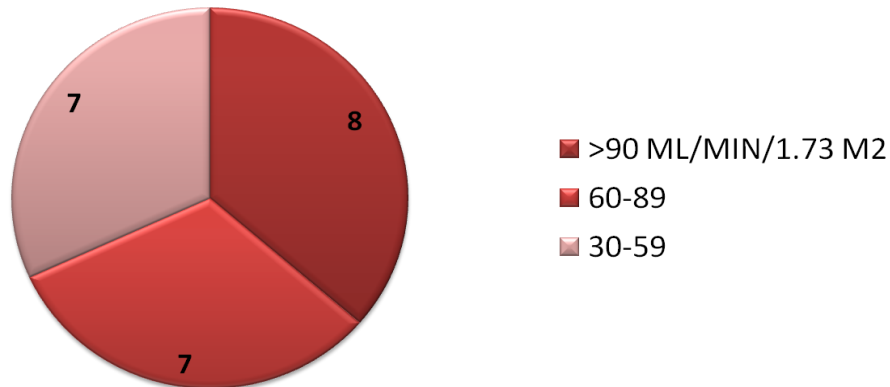




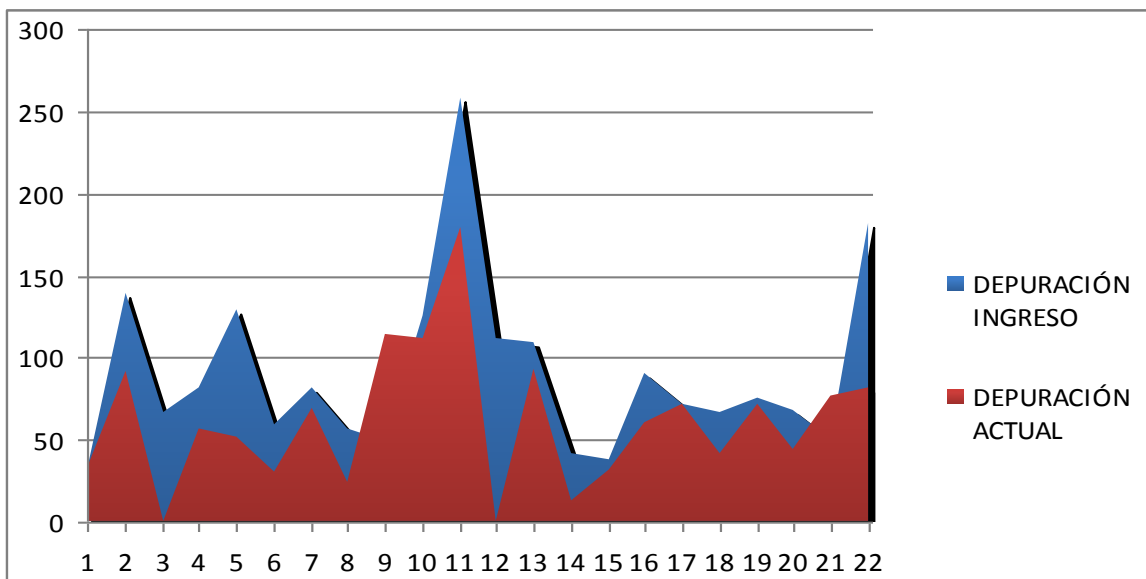
Los principales servicios implicados en la indicación de colistimetato fue en primer lugar medicina interna (68%), seguido por ortopedia (9%) y unidad de terapia intensiva (9.0%).



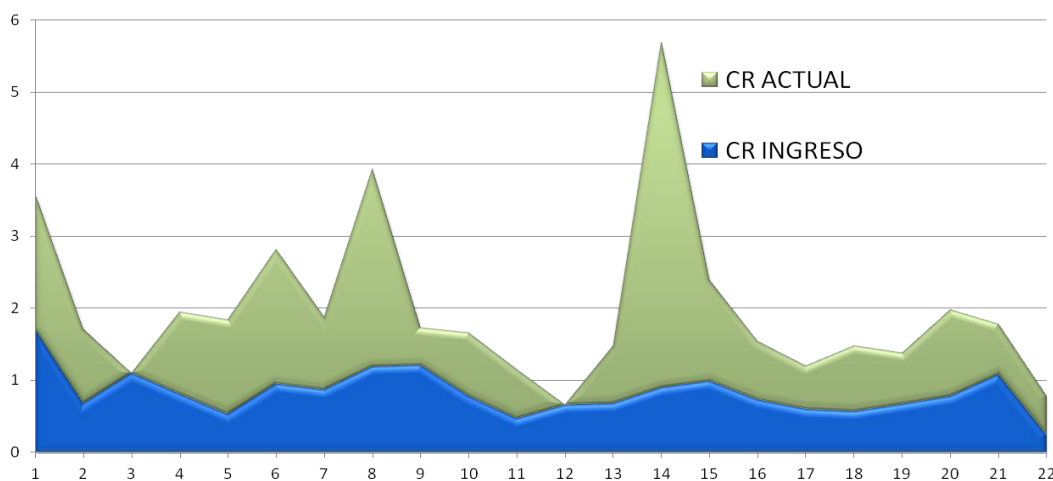
En cuanto a la estadificación de falla renal según la National Kidney Foundation, el 36% se encontraron en estadio 1, 31% en estadio 2 y 31% en estadio 3 al inicio de tratamiento con colistimetato, sin contar durante el estudio con pacientes con estadio 4 o falla renal terminal (estadio 5).



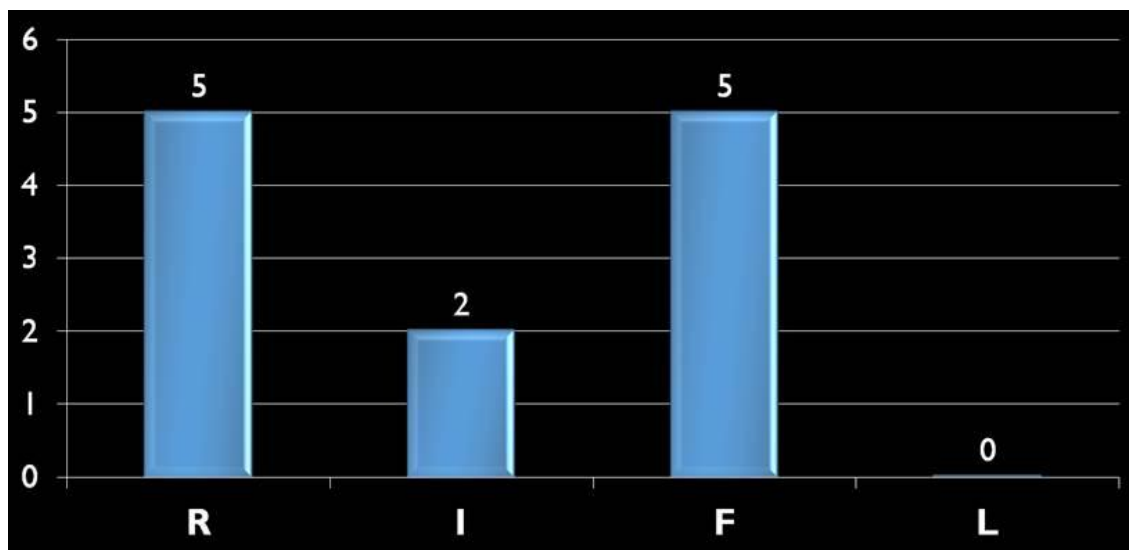
La creatinina basal se encontró con una media de 0.8 mg/dl, y la creatinina al inicio de tratamiento con colistimetato en 0.82 mg/dl, con una P de 0.31, sin considerarse estadísticamente significativa, en cuanto a la depuración de creatinina al inicio de tratamiento, la media se encontró en 90.22 ml/min, posterior el tratamiento con una media en la depuración de creatinina de 58.5 ml/min, P 0.0055, disminución en la depuración de creatinina en un 64.8% en los controles posteriores al término del tratamiento.



En cuanto al cambio en nivel de creatinina sérica durante el tratamiento con colistimetato, se encontró una elevación en la media de creatinina, con un 0.80 mg/dl en cuanto a creatinina basal vs 1.2 mg/dl en creatinina actual, con una P de 0.018.

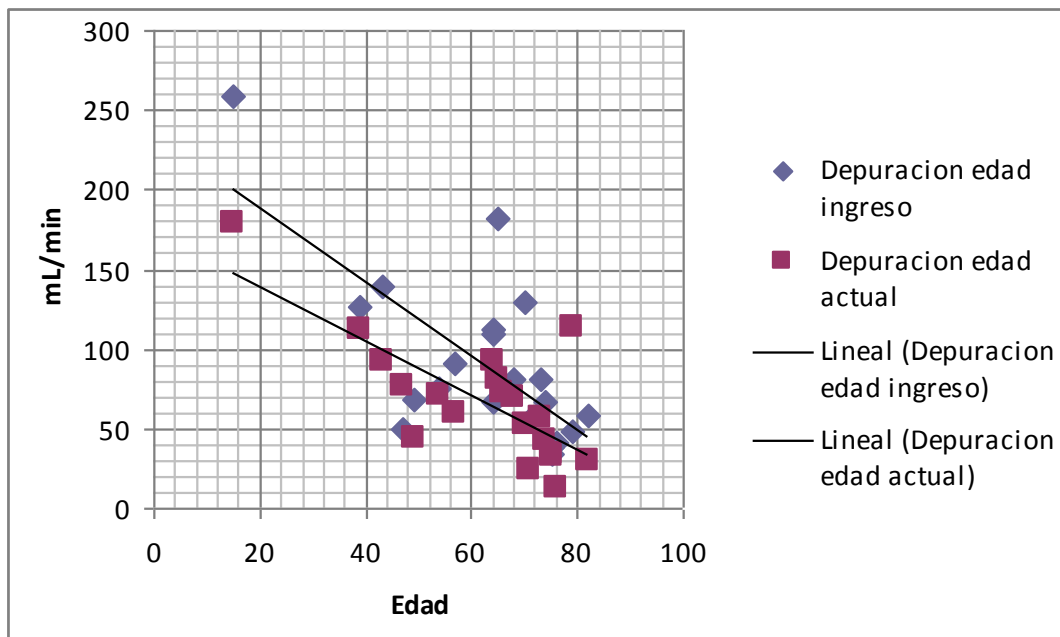


De los 22 pacientes estudiados, 12 cumplieron criterios de falla renal aguda (54.5%), de los cuales 5 cursaron con estadio R (22%), 2 con estadio I (9%) y 5 con estadio F (22%) de RIFLE.

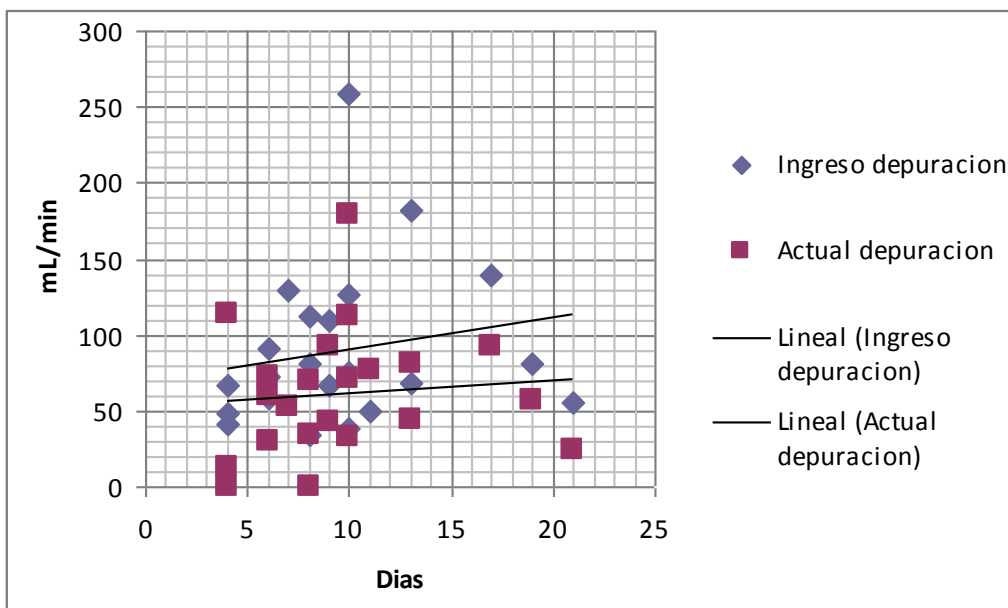


En el análisis de la dosis acumulada durante el tratamiento con colistimetato, se encontró una P entre creatinina de ingreso vs creatinina actual de 0.22 en la dosis acumulada de hasta 850 mg, con dosis de 851 a 1575 mg con una P de 0.05, en dosis de 1576 a 2850 mg, P de 0.005, dosis superiores (de 2850 a 4650) P de 0.17.

En el análisis de cambios en la depuración de creatinina según el sexo, se encontró una depuración de creatinina promedio en hombres al ingreso de 100.07 ml/min, con una depuración de creatinina actual de 93 ml/min (P de 0.033), en relación al sexo femenino con una depuración de creatinina al ingreso promedio de 76 ml/min, y depuración de creatinina actual de 54.5 m/min (P de 0.052). En relación a la edad, se encontró que a la edad promedio de 51 años los pacientes cursaban con una creatinina de ingreso de 0.71 mg/dl, con una elevación a creatinina actual de 0.81 mg/dl, con una P de 0.057. En pacientes con edad promedio de 73 años, se encontró una creatinina de ingreso de 0.93 mg/dl y actual de 1.65 mg/dl, P de 0.038, concluyéndose elevación de riesgo de progresión de falla renal en pacientes de mayor edad.



En relación a la duración del tratamiento con colistimetato, se encontró una disminución de depuración de creatinina de ingreso vs actual de 75.91 ml/min vs 67.5 ml/min, con una P de 0.103. Con tratamiento llevado de 10 a 21 días, se encontró un cambio en la depuración de creatinina de ingreso vs actual de 107.4 ml/min vs 76.9 ml/min, con P de 0.015, concluyendo elevación del riesgo de progresión de falla renal a mayor duración de tratamiento.



## **DISCUSIÓN**

Con el uso de los criterios de RIFLE para definir la incidencia de falla renal aguda asociada al tratamiento con colistimetato, el estudio que aquí se presenta, encontró que el 54% de los pacientes desarrollaron algún grado de disfunción renal, sin documentarse desarrollo de falla renal terminal atribuible al tratamiento con colistimetato.

Los estudios recientes han usado diferentes terminologías para definir la nefrotoxicidad y se han reportado resultados diversos, con rangos de nefrotoxicidad del 7.4% al 31%. Esta variabilidad puede ser un reflejo de la falta de unificación en las variables para definir la falla renal aguda. El uso de los criterios de RIFLE en estudios futuros para valorar la nefrotoxicidad con colistimetato permitirán estimaciones más acertadas y con mayor probabilidad de comparación entre dichos estudios.

Los datos actuales sugieren que a pesar de la ocurrencia de disfunción renal moderada, la necesidad de terapia de sustitución renal y el daño permanente renal son poco comunes entre pacientes en tratamiento con colistimetato.

Los estadios de RIFLE en los pacientes estudiados (5R, 2I y 5F), sin encontrarse pacientes con desarrollo a estadio renal terminal, sugieren que el uso de éste fármaco debe ser meticulosamente indicado para pacientes con infecciones susceptibles y establecer como prioridad seleccionar a los pacientes a los que se iniciará esta fármaco en base a cultivos y susceptibilidad, valorando el riesgo-beneficio.

Se encontró toxicidad elevada con tratamiento superior a los 14 días, guardando relación con la dosis acumulada. La neurotoxicidad no parece asociarse a la dosis por día (mg/kg/día), mas bien a la dosis acumulada total.

Los resultados en este estudio sugieren la necesidad de monitorización prudente de los niveles de creatinina sérica en los pacientes en tratamiento con colistimetato, con mayor vigilancia en tratamientos prolongados y ajuste de dosis conforme a la misma.

Los mecanismos de toxicidad renal del colistimetato, son actualmente desconocidos, mas se ha hipotetizado que el colistimetato induce cambios en la permeabilidad de membrana con subsecuente incremento intracelular de cationes, aniones y agua resultando en lisis celular.

Múltiples estudios han confirmado la seguridad y eficacia del colistimetato intravenoso, apoyando su uso como tratamiento de infecciones causadas por organismos multi-fármaco-resistentes Gram negativos. Ante la ausencia de nuevos fármacos con acción contra Gram-negativos, el colistimetato se ha convertido en la última opción terapéutica, especialmente en infecciones causadas por agentes multi-fármaco-resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumonie*

Es importante continuar con estudios para valorar medidas de nefroprotección en pacientes con tratamiento a base de polimixinas debido a la elevación constante de nuevas bacterias multi-fármaco-resistentes y la emergente necesidad de uso de fármacos como el colistimetato.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Falagas ME, Kasiakou SK: Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10:R27.
2. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, et al: Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: A critical review. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1206-15
3. Kwon, Eun Lee, Huh, et al: Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistina treatment. *Int J of Antimicrobial Agents* 35 (2010) 473-77
4. Bellomo R. Ronco C. Kellum JA, Mehta RL, Palevsky p: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQ) Group. *Crit Care* 2004;8:R2004-12.
5. Li j: Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evualuation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *INT J Antimicrob Agents* 2005; 25: 11-25.
6. 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: 17724-8
7. Koomanachai P - Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11(5): 402-6
8. Oliveira MS - Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65(4): 431-4.
9. Michalopoulos MD – Colistin and Polymyxin B in Critical Care. - *Crit Care Clin* 2008; 24(2): 377-91
10. Montero M - Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. - *Infection* 2009; 37(5): 461-5
11. Taal: Brenner and Rector's *The Kidney*, 9th ed, 2011; Chap 30, 1044-99.