



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**“CORRELACION ENTRE NEFROTOXICIDAD Y DOSIS ACUMULADA DE
COLISTIMETATO INTRAVENOSO EN PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL
CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS”**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. DUSHAN MEZA OVIEDO**

**ASESORES:
DR. ABRAHAM EMILIO REYES JIMENEZ
DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS
DRA. SHEILA PATRICIA VÁZQUEZ ARTEAGA**

MÉXICO D.F. JULIO 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. MARCO TEÓRICO	4
3. JUSTIFICACIÓN	10
5. OBJETIVOS	11
GENERAL	11
ESPECÍFICO	11
6. MATERIAL Y MÉTODOS	12
UNIVERSO DE ESTUDIO	12
TAMAÑO DE LA MUESTRA	12
CRITERIOS DE SELECCIÓN	12
7. RESULTADOS	13
7.1 Análisis Univariado	13
7.2 Análisis Bivariado	26
7.2.1 Variables cuantitativas con distribución normal.....	28
7.2.2 Variables cuantitativas con distribución diferente a la normal.....	28
7.2.3 Variables categóricas	29
8. DISCUSIÓN	31
9. CONCLUSIONES	34
10. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	35

1. INTRODUCCIÓN

Las polimixinas son una familia de antibióticos que se comercializaron en la década de los cincuenta y sesenta pero cayeron en desuso debido a su potencial efecto nefrotóxico, así como a la aparición de nuevos fármacos más seguros.

Actualmente las infecciones causadas por bacterias Gram-negativas multirresistentes tales como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter Baumannii*¹ se ha tornado un problema a nivel mundial, por tal motivo se ha reconsiderado la utilización de colistimetato de sodio intravenoso como ultima alternativa en el tratamiento de éstas infecciones, ya que los fármacos tradicionalmente utilizados han perdido su eficacia contra éstos gérmenes.

Los estudios más recientes tratan ahora de demostrar que el colistimetato de sodio es un fármaco eficaz y que puede utilizarse con seguridad en el tratamiento de infecciones causadas por Gram-negativos multirresistentes.

A pesar de la larga historia de estos fármacos, aun no se cuenta con recomendaciones definitivas con respecto a la administración más eficaz y menos tóxica posible, se han descritos factores independientes que favorecerían el deterioro de la función renal tales como el sexo masculino, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia pero respecto a la dosificación no se dispone de más datos que los sugeridos por el fabricante; se ha postulado en estudios previos la relación directamente proporcional de la dosis acumulada de colistimetato con la toxicidad renal, todos ellos hechos fuera de México, El presente trabajo es una serie de casos, con datos obtenidos del expediente medico de pacientes tratados con colistimetato de sodio intravenoso en un Hospital de tercer nivel en la ciudad de México, con el propósito de establecer si existe correlación entre la dosis acumulada y la incidencia de daño renal agudo, la cual se reportará tomando como parámetro la clasificación de AKIN para falla renal aguda en pacientes hospitalizados que hayan recibido el fármaco por más de 72 horas.

2. MARCO TEÓRICO

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. 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.

Historia de las polimixinas

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.

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 ejercen su actividad bactericida uniéndose a la membrana celular bacteriana e irrumpiendo en su permeabilidad, resultando en la salida de los componentes intracelulares. Estos agentes tienen acción bactericida temprana contra múltiples bacterias Gram-negativas.

El proceso bactericida de colistimetato no depende de la actividad metabólica bacteriana, y esto puede ser un factor contribuyente su lento desarrollo de resistencia.

Dosis

La dosis de colistimetato es de 2.5 a 5.0 mg/kg/día en paciente con función renal preservada, usualmente dividida en dos a cuatro veces al día. El límite superior de dosificación en pacientes de más de 60 kg de peso corporal con función renal normal es de 240 a 480 mg de colistimetato al día divididas en tres dosis, en pacientes con peso menor a 60 kg y función renal normal la dosis recomendada es de 4 a 6 mg/kg/día, divididos en tres dosis. Se debe de realizar ajustes a la dosificación de acuerdo a la función renal, para pacientes con falla renal terminal en manejo de sustitución renal, se recomienda una dosis de colistimetato de 2 a 3 mg/kg administrados después de cada sesión de hemodiálisis y 2 mg/kg diariamente durante la diálisis peritoneal.

Farmacocinética

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

Su distribución es de 1.30 ± 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 ± 58 minutos.³

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 contra la mayoría de los gérmenes Gram-negativos aislados clínicamente. Colistimetato tiene actividad contra especies comunes de *Enterobacterias* y *Aeromonas*, con actividad limitado contra especies de *Vibrio* y otros gérmenes Gram-negativos no fermentadores, con resistencia en *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii* y *Serratia marcenscens*. Muestra actividad importante contra especies multi-resistentes de *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Klebsiella*⁴.

Colistimetato tiene actividad contra *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* y *Legionella pneumophila*. Patogenos 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.

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 creatinina⁵. 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 nefrotóxicos incrementan la posibilidad del desarrollo de insuficiencia renal aguda.

Mecanismo de daño renal

Se ha sugerido que la toxicidad de las polimixinas puede ser atribuible a su contenido D-aminoácido y sus componentes acido-grasos⁶. 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 y lisis celular. 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^{2,7}. La nefrotoxicidad es dosis dependiente, usualmente reversible tras su retiro⁸. Se han reportado rangos de nefrotoxicidad que varían desde 7.4% al 45%⁷.

Factores de riesgo asociados a falla renal

Dentro de los factores de riesgo identificados, es 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^{8,9}.

3. JUSTIFICACIÓN

La aparición de organismos multirresistentes en la practica medica diaria representa un reto terapéutico, por lo que se han retomado fármacos como las polimixinas, mismas que dejaron historicamente de usarse por presentar diferentes grados de toxicidad renal. En la población derechohabiente de Petróleos Mexicanos se han aislado cada vez con más frecuencia cepas de organismos gramnegativos multirresistentes, por lo cual se hace necesario el uso de nuevos antiboitos y valoración de su seguridad.

Planteamiento del problema : Determinar cual es el impacto de la dosis acumulada de colistimetato intravenoso con respecto a la toxicidad renal observada durante el tratamiento de infecciones por gramnegativos multirresistentes

Hipotesis:

- HaExiste correlación estadísticamente significativa entre Nefrotoxicidad y Dosis acumulada de colistimetato intravenoso
- Ho. No existe correlación estadísticamente significativa entre Nefrotoxicidad y Dosis acumulada de colistimetato intravenoso

5. OBJETIVOS

GENERAL

- Establecer la relación existente entre la dosis acumulada de colistimetato y la nefrotoxicidad durante el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes en pacientes hospitalizados en el Hospital Central Norte.

ESPECÍFICO

- Establecer si existe correlación entre los días de tratamiento y el valor sérico máximo de creatinina en el tratamiento con colistimetato.
- Establecer si existe correlación entre los días de tratamiento y el valor sérico de creatinina al final del tratamiento con colistimetato.
- Establecer si existe correlación entre la dosificación por kilogramo de colistimetato y el valor sérico máximo de creatinina.
- Establecer si existe correlación entre la dosificación por kilogramo de colistimetato y el valor sérico de creatinina al final del tratamiento.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizados entre 18 y 99 años con infección corroborada en cultivo (urocultivo/hemocultivo) por germen Gram negativo que recibieron tratamiento con colistimetato en el Hospital Central Norte.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Diseño. Estudio Observacional, Retrospectivo y Analítico.

Muestreo. Se estudiarán a todos los pacientes que hayan recibido tratamiento con colistimetato de junio de 2011 a junio 2014 que cumplan con los criterios de inclusión establecidos para este estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con infección documentada por cultivo con gram negativos multirresistentes tratados con colistimetato.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad menor a 18 años.
- Pacientes con manejo con colistimetato menor a 72 horas.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento de sustitución renal.
- Paciente que desarrollaron falla renal aguda dentro de los dos primeros días de iniciado el manejo con colistimetato.
- Pacientes que hayan desarrollado choque o estado de hipovolemia.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis.
- Expedientes incompletos

7. RESULTADOS

Previa recolección de los datos y construcción de una base con los mismos, se utilizó el software Stata /IC 12.0 para Windows de StataCorp LP para el análisis estadístico.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron contemplando un alfa de 0.05%, y un nivel de confianza de 95%.

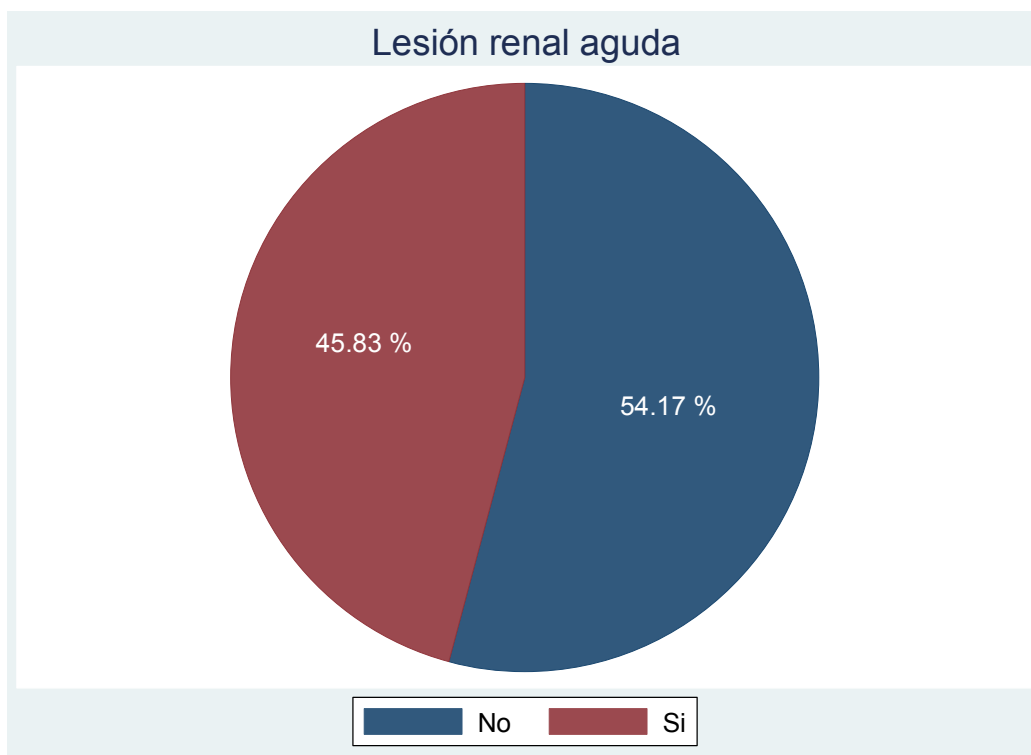
7.1 Análisis Univariado

La variable dependiente se construyó en base a la información referente a la escala de AKIN resultando una variable dicotómica llamada lesión renal aguda. El 45.83% de los individuos participantes en este estudio (n=11) sufrieron falla renal aguda, y el 54.17% (n=13) no tuvieron daño renal agudo (Tabla 1) (Gráfico 1).

Tabla 1. Frecuencia de lesión renal aguda

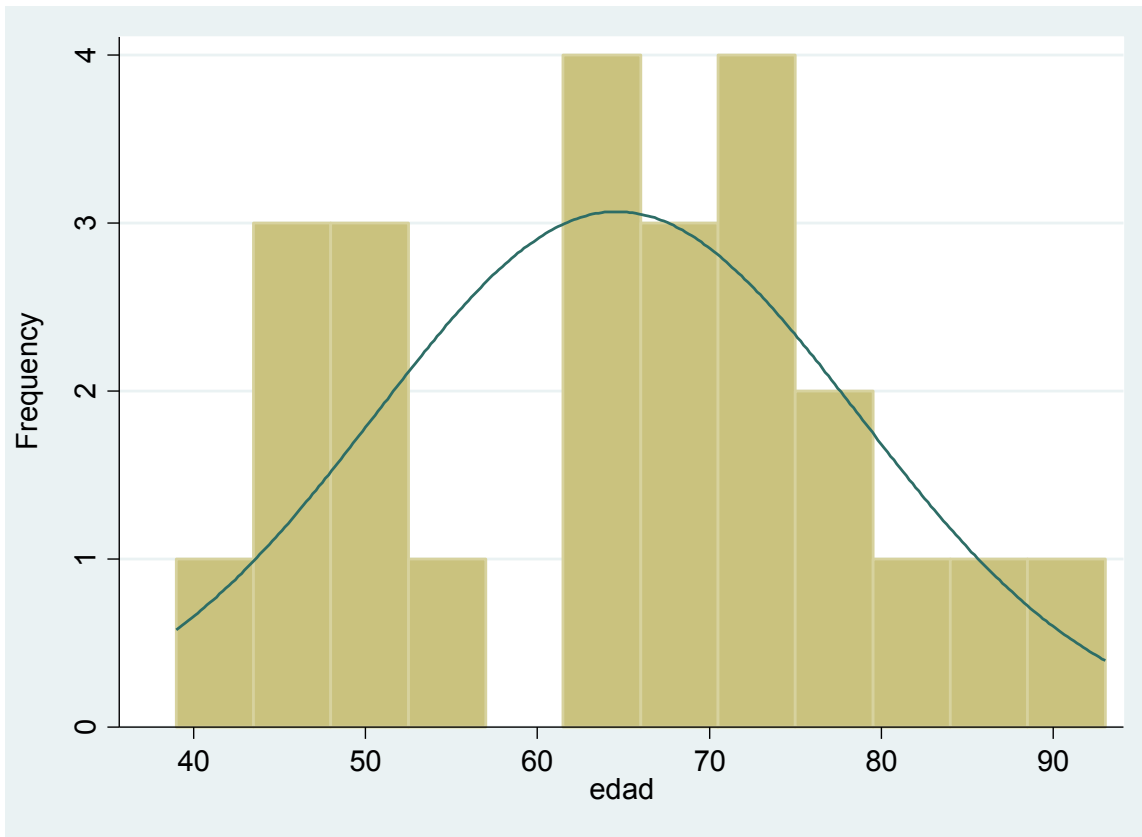
	Lesión Renal Aguda	
	Sí	No
Frecuencia absoluta	11	13
Frecuencia Relativa	45.83%	54.17%

Gráfico 1. Frecuencia relativa de lesión renal aguda



La edad promedio de los individuos participantes en este estudio fue de 64.6 años ($n=24$, $sd=14.03$). El sesgo de la distribución de la variable edad es $-.031$, con un desplazamiento de la curva ligeramente hacia la izquierda, tiene una Kurtosis de 2.22 (Gráfico 2).

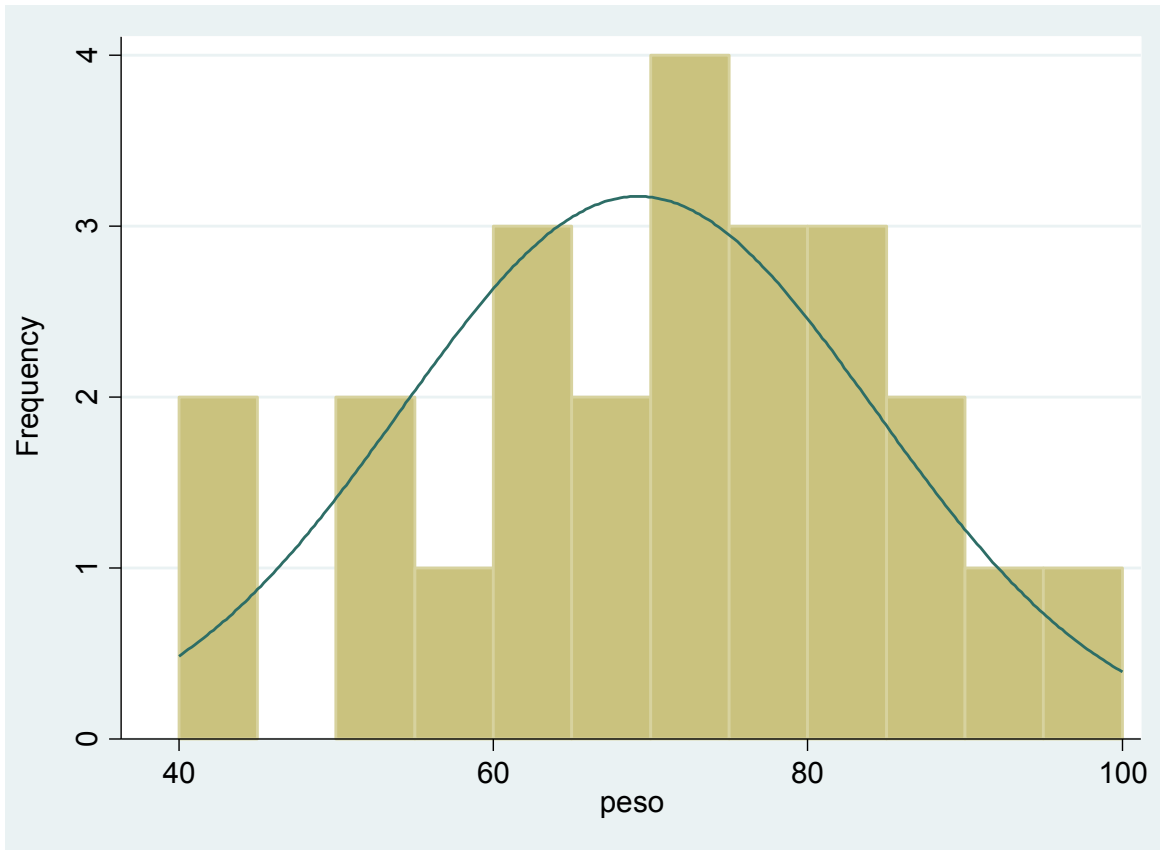
Gráfica 2. Distribución de frecuencia de edad



En el Gráfico 2 podemos observar la distribución por edad que se aproxima a la normal, teniendo valores de edad desde 39 a 93 años.

El peso promedio de los individuos participantes en este estudio fue de 69.2 kg ($n=24$, $sd=15.07$). El sesgo de la distribución de la variable peso es $-.23$, con un desplazamiento de la curva ligeramente hacia la izquierda, tiene una Kurtosis de 2.67 (Gráfico 3).

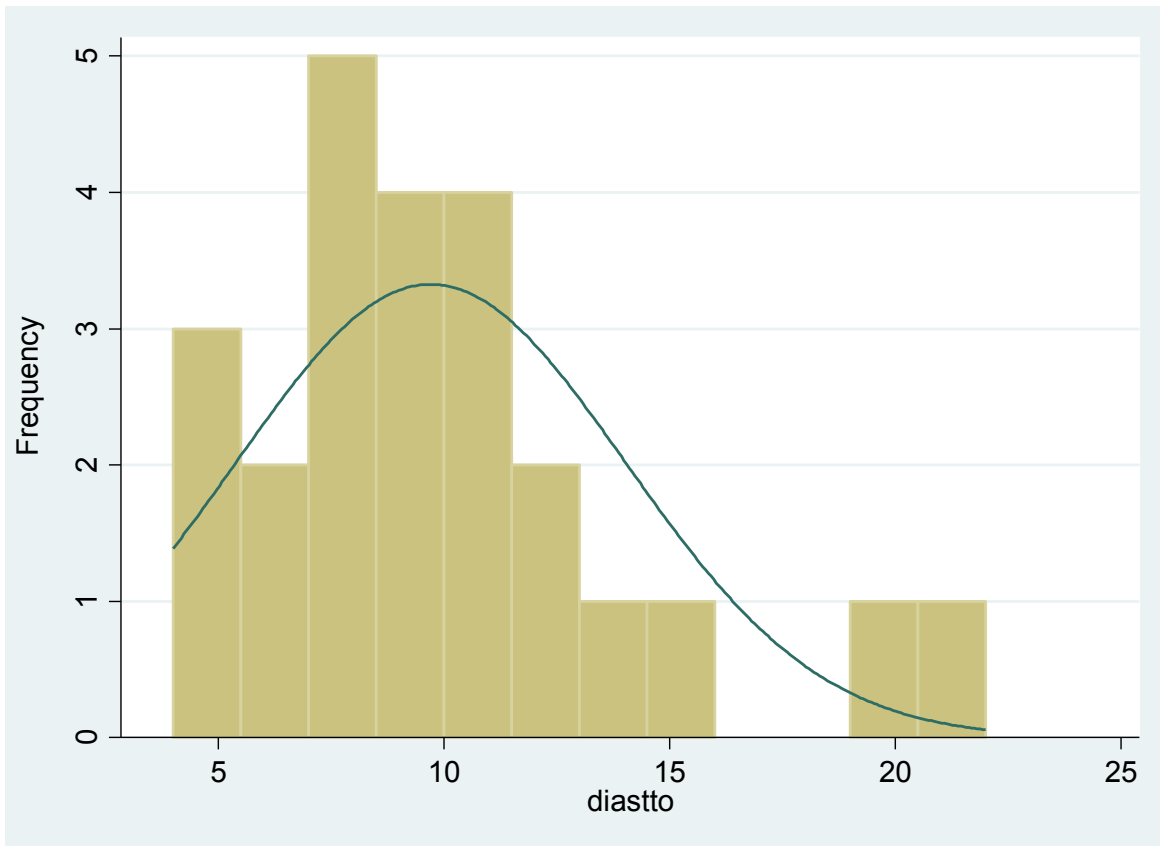
Gráfico 3 Distribución de Frecuencia peso



En la Gráfico 3 podemos observar la distribución por peso que se aproxima a la normal, teniendo valores de peso entre 40 a 100 kilos.

Los días de tratamiento promedio de los individuos participantes en este estudio fueron de 9.7 días ($n=24$, $sd=4.31$). El sesgo de la distribución de la variable días de tratamiento es -1.23, tiene una Kurtosis de 4.48 (Gráfico 4).

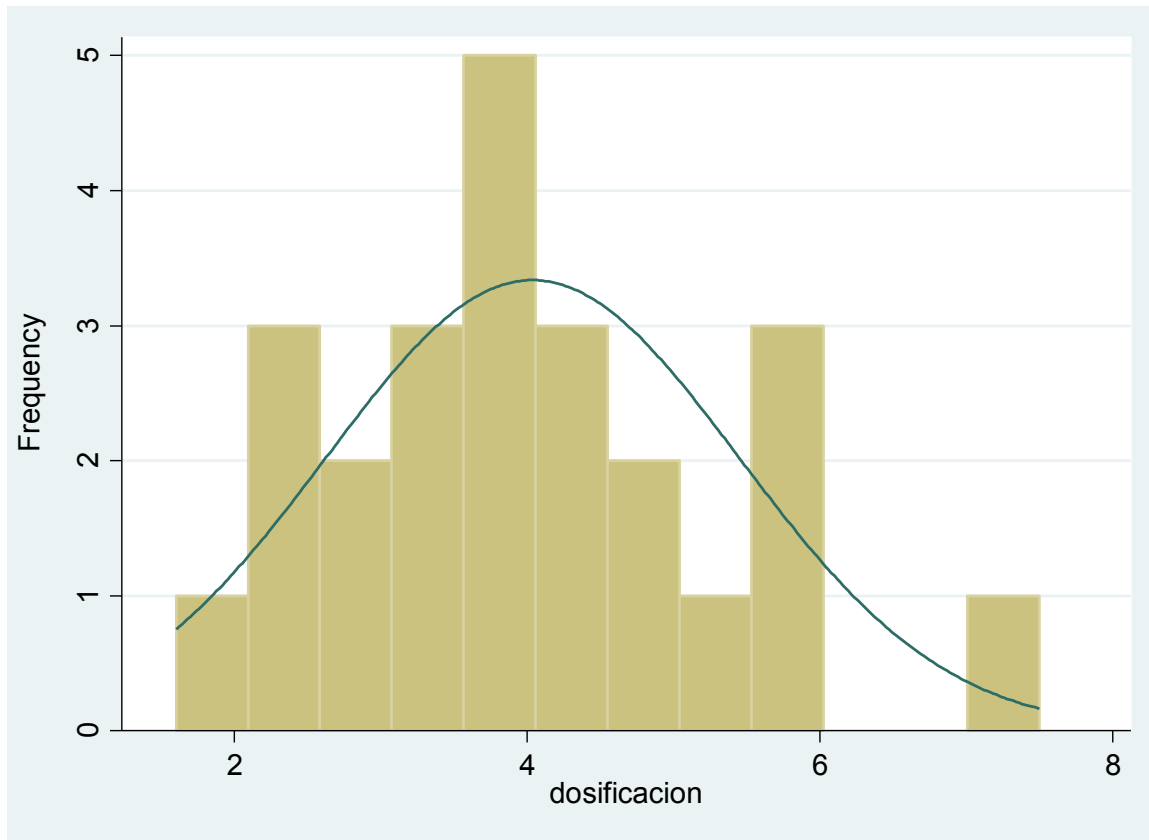
Gráfico 4 Distribución de días tratamiento



En la Gráfico 4 podemos observar la distribución por días tratamiento que se aleja de la normal, teniendo valores desde 4 a 22 días de tratamiento.

Las dosificación promedio de los individuos participantes en este estudio fue de 4.03 mg/kg/día (n=24, sd=1.4). El sesgo de la distribución de la variable dosificación es .4939, tiene una Kurtosis de 2.97 (Gráfico 5).

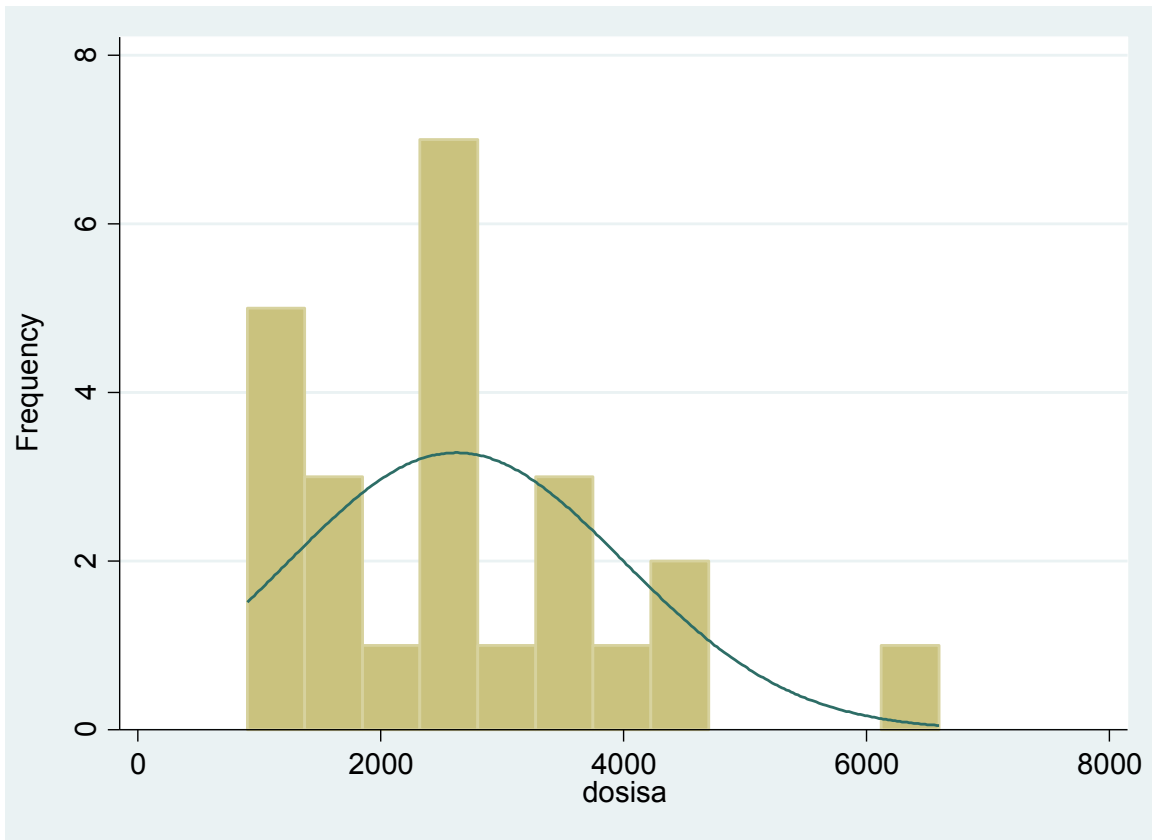
Gráfico 5 Distribución de dosificación



En la Gráfico 5 podemos observar la distribución por dosificación que se aproxima a la normal, teniendo valores desde 1.6 a 7.5

Las dosis acumulada promedio de los individuos participantes en este estudio fue de 2622.917 mg (n=24, sd=1382.969). El sesgo de la distribución de la variable dosis acumulada es .946, tiene una Kurtosis de 3.99 (Gráfico 6).

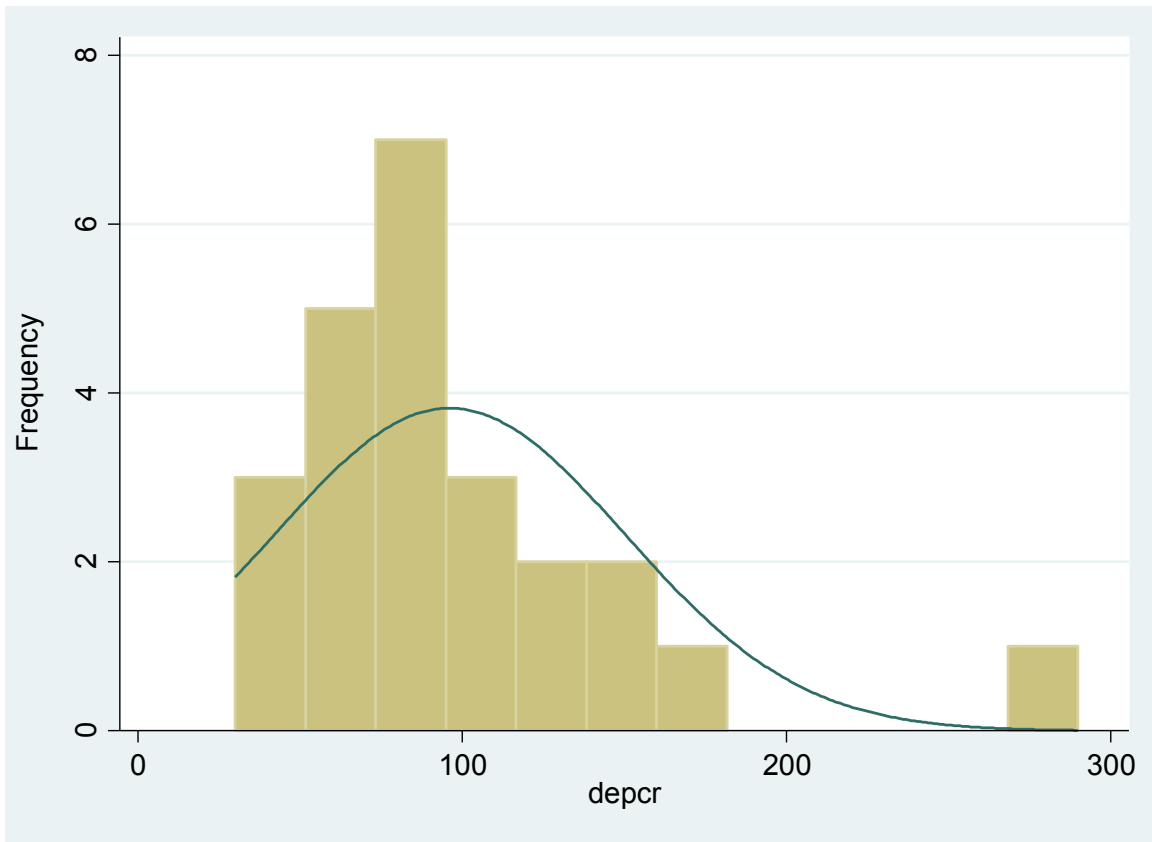
Gráfico 6 Distribución dosis acumulada



En la Gráfico 6 podemos observar la distribución por dosis acumulada que se aleja de la normal, teniendo valores desde 900 a 6600.

Las depuración de creatinina promedio de los individuos participantes en este estudio fue de 96.175 ml/min ($n=24$, $sd=54.27$). El sesgo de la distribución de la variable depuración de creatinina es 1.93, tiene una Kurtosis de 7.83 (Gráfico 7).

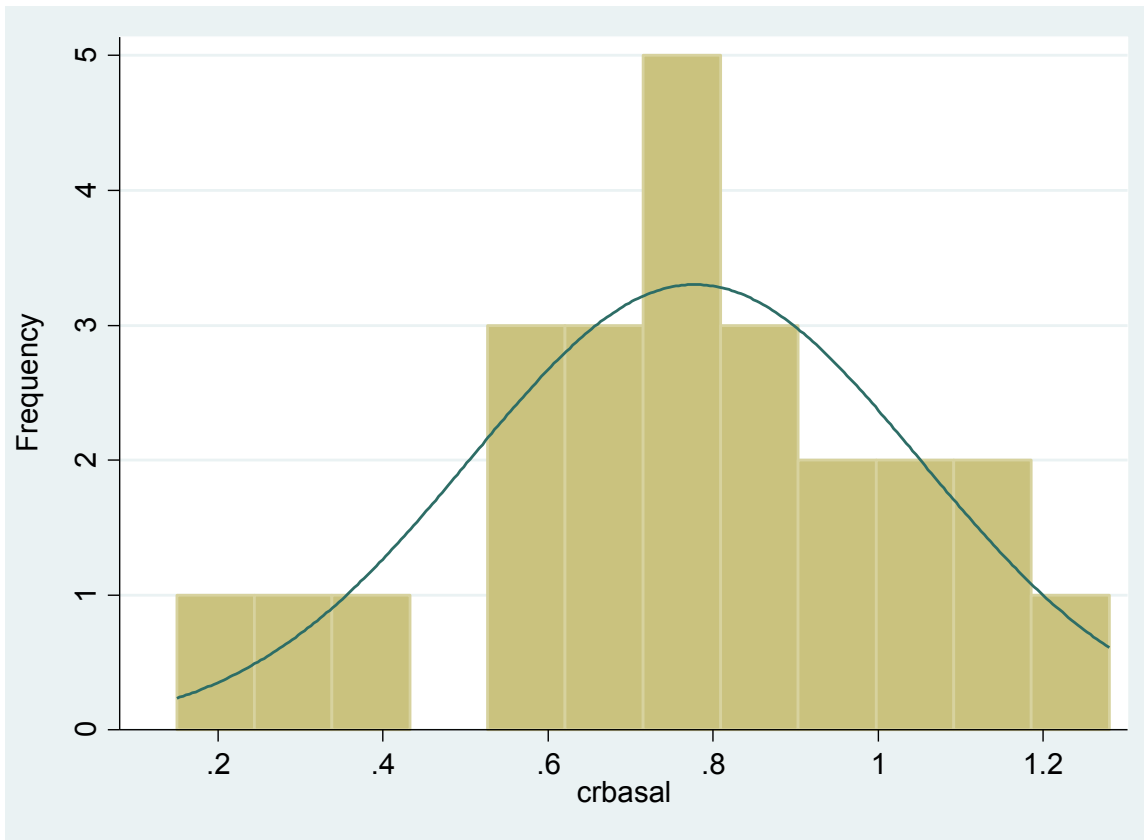
Gráfico 7 Distribución de la depuración de creatinina



En la Gráfico 7 podemos observar la distribución por depuración de creatinina que se aleja de la normal, teniendo valores desde 30 a 290.

La creatinina basal promedio de los individuos participantes en este estudio fue de .77 mg/dl (n=24, sd=.27). El sesgo de la distribución de la variable creatinina basal es -.28, tiene una Kurtosis de 2.85 (Gráfico 8).

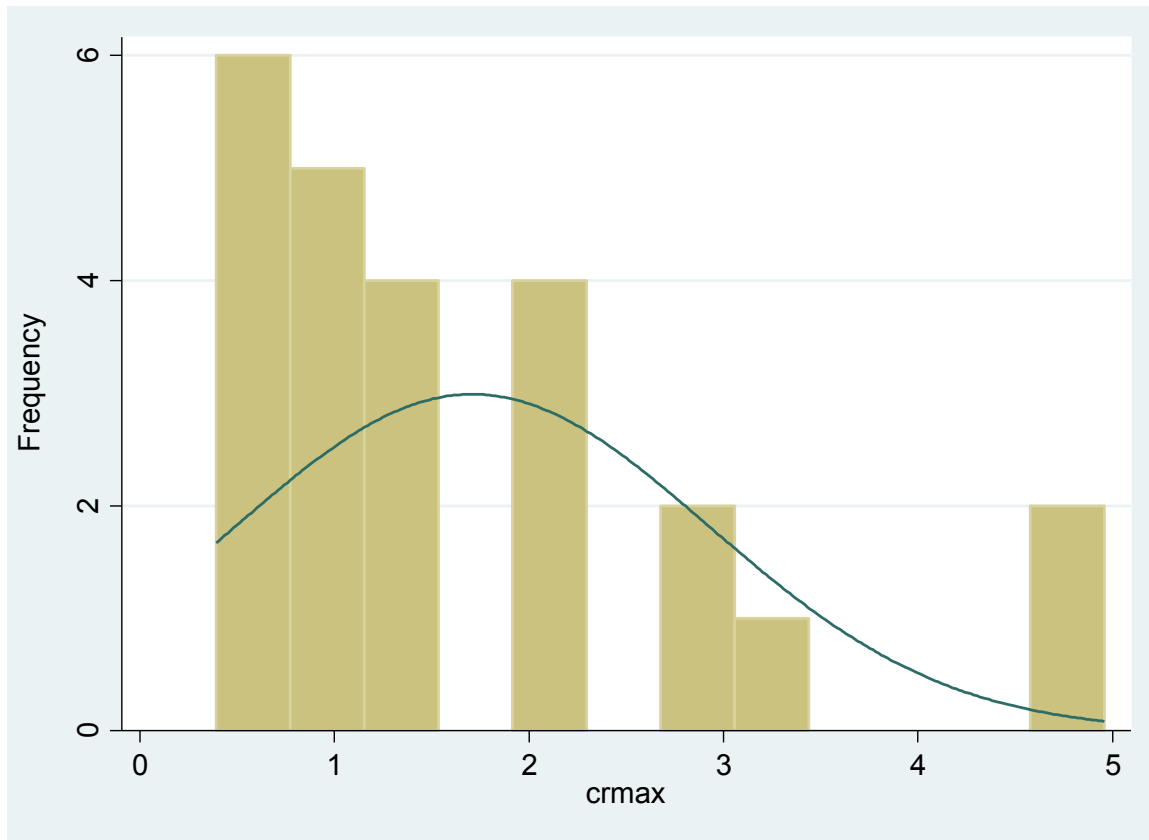
Gráfico 8 Distribución de Creatinina basal



En la Gráfico 8 podemos observar la distribución por Creatinina basal que se aproxima a la normal, teniendo valores desde .15 a 1.28.

Las creatinina máxima promedio de los individuos participantes en este estudio fue de 1.70 mg/dl (n=24, sd=1.21). El sesgo de la distribución de la variable creatinina máxima es 1.4, tiene una Kurtosis de 4.29 (Gráfico 9).

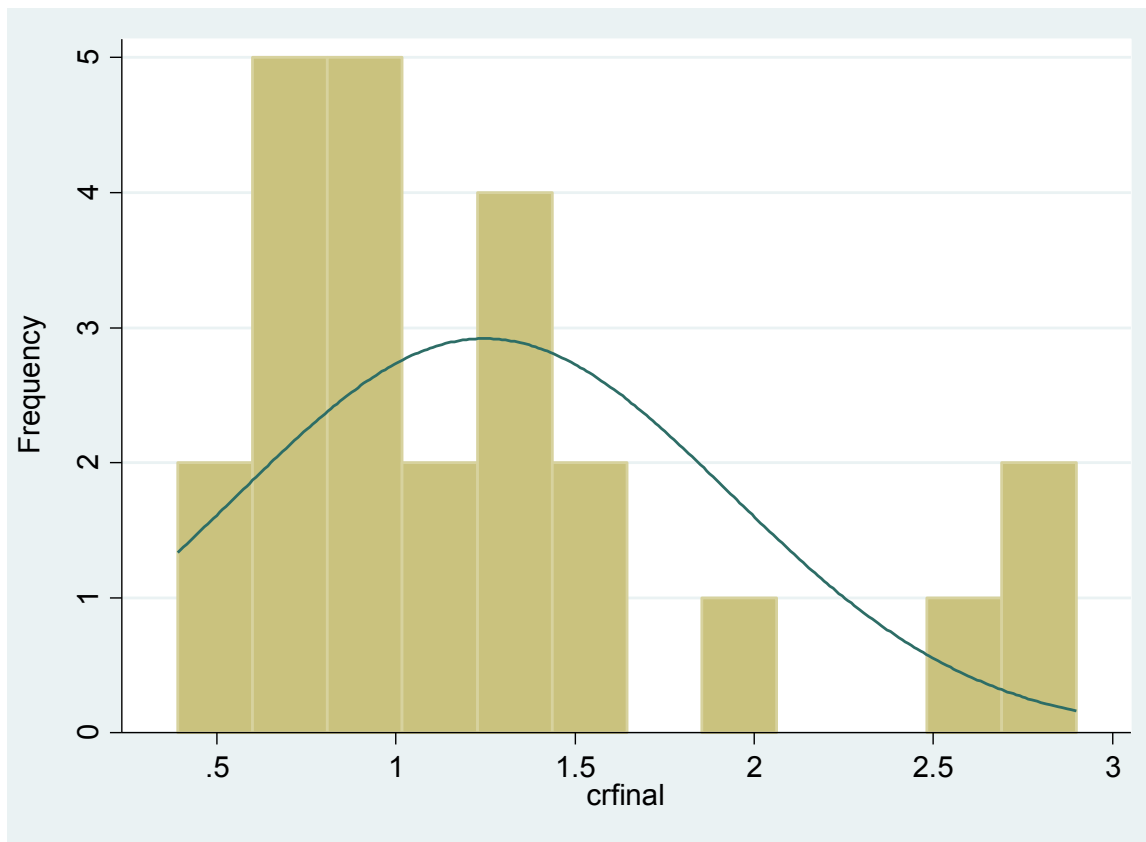
Gráfico 9 Distribución de Creatinina máxima



En la Gráfico 9 podemos observar la distribución por Creatinina máxima que se aleja de la normal, teniendo valores desde .39 a 4.96.

Las creatinina sérica al final del tratamiento promedio de los individuos participantes en este estudio fue de 1.24 mg/dl ($n=24$, $sd=.68$). El sesgo de la distribución de la variable creatinina final es 1.17, tiene una Kurtosis de 3.53 (Gráfico 10).

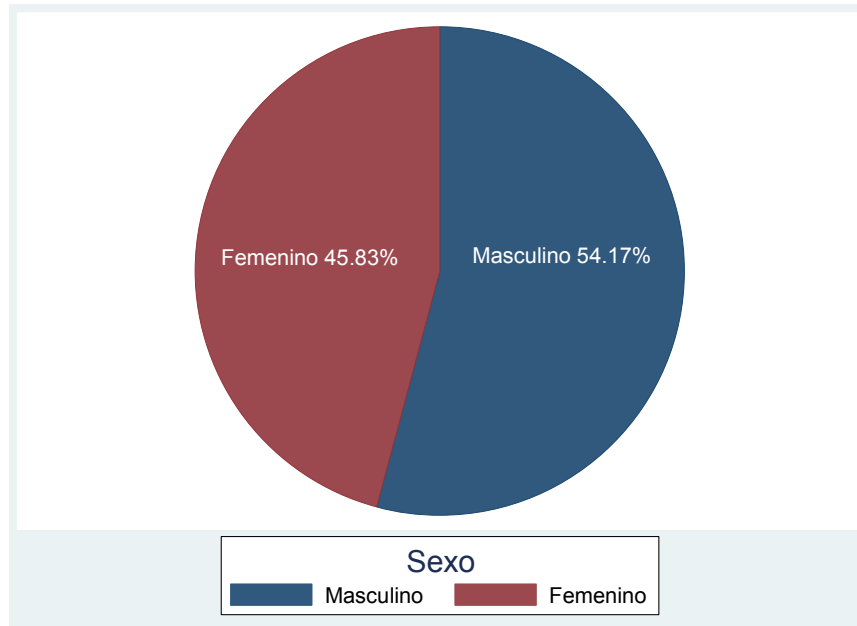
Gráfico 10 Distribución de Creatinina final



En la Gráfico 10 podemos observar la distribución por Creatinina final que se aleja de la normal, teniendo valores desde .39 a 2.9.

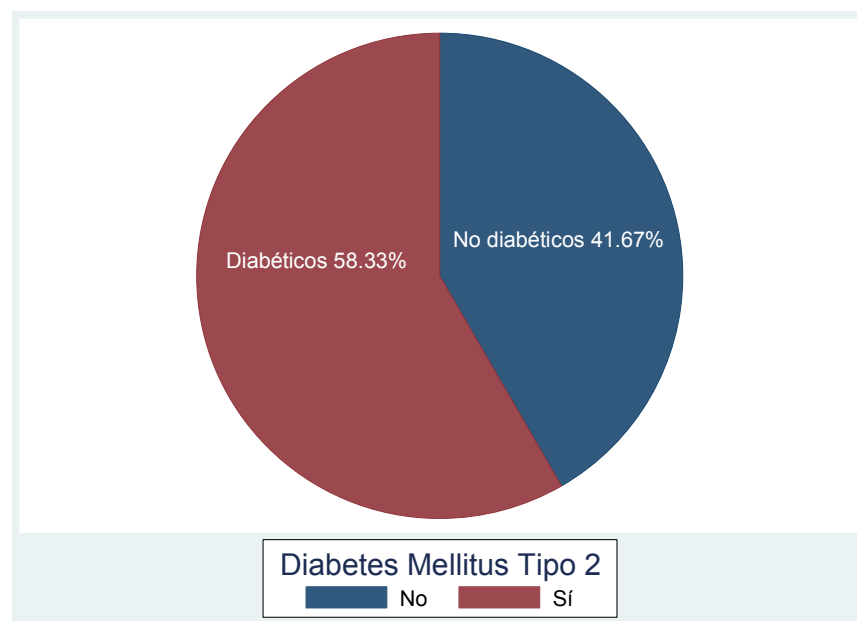
El 54.17% de los participantes (n=13) fueron individuos del sexo masculino, mientras que el resto (45.83%, n=11) correspondieron al sexo femenino (Gráfico 11).

Gráfica 11. Frecuencia relativa de sexo



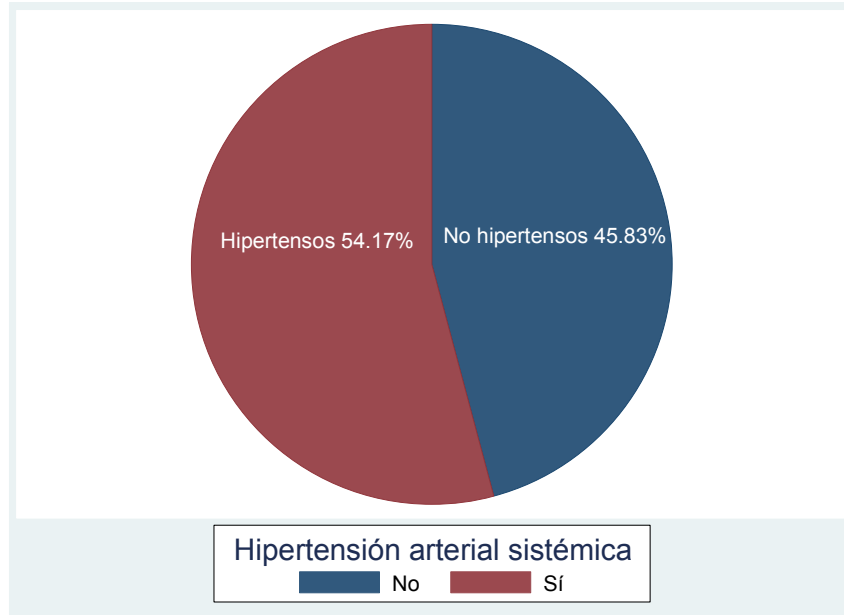
El 58.33% de los individuos (n=14) eran diabéticos tipo 2, mientras que el resto (41.67%, n=10) no padecían diabetes mellitus tipo 2 (Gráfico 12).

Gráfica 12. Frecuencia relativa de diabetes mellitus tipo 2



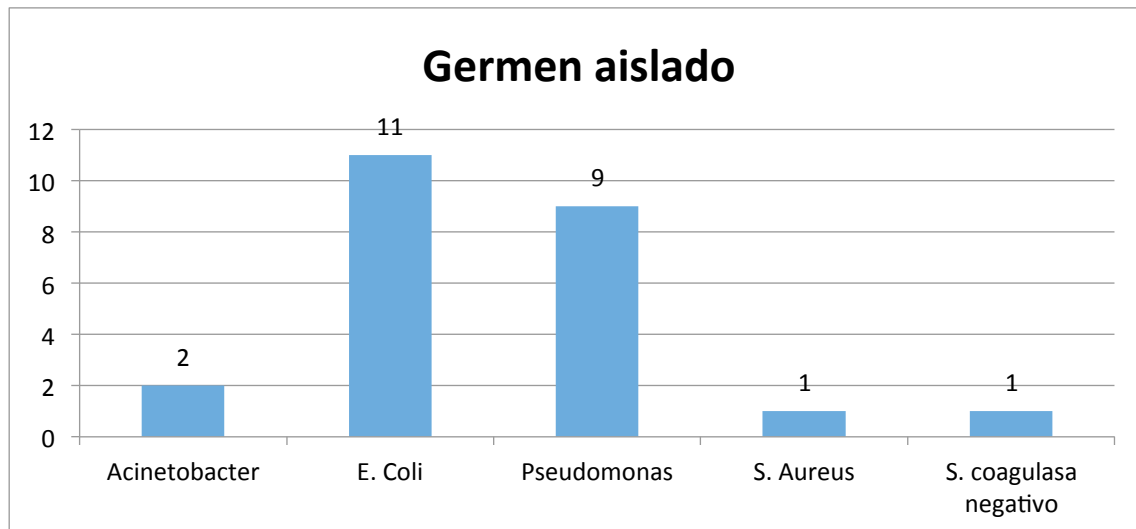
Del total de individuos participantes, el 54.17% (n=13) fueron hipertensos, y el 45.83% no lo fueron (n=11) (Gráfico 13).

Gráfica 13. Frecuencia relativa de hipertensión arterial sistémica



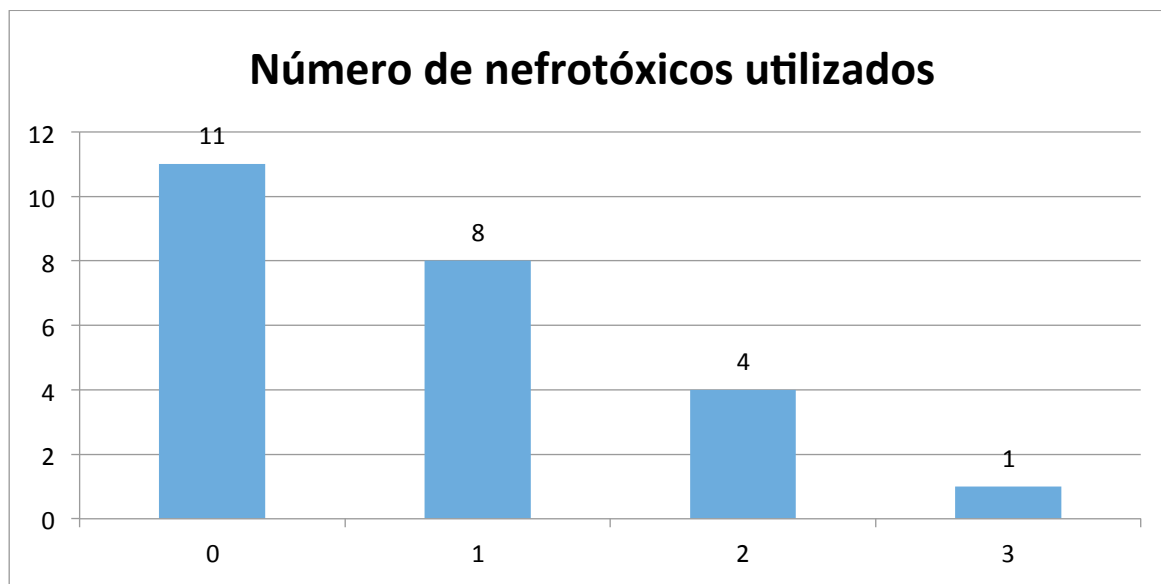
Se registró el microorganismo aislado del cultivo solicitado, y encontramos que del total de individuos, en el 8.33% (n=2) se aisló Acinetobacter, en el 45.83% se obtuvo E. coli (n=11), en el 37.5% de los casos se encontró Pseudomonas (n=9), en el 4.17% (n=1) S. aureus y por último en el 4.17% (n=1) S. coagulasa negativo (Gráfico 14).

Gráfica 14. Frecuencia absoluta del germen aislado



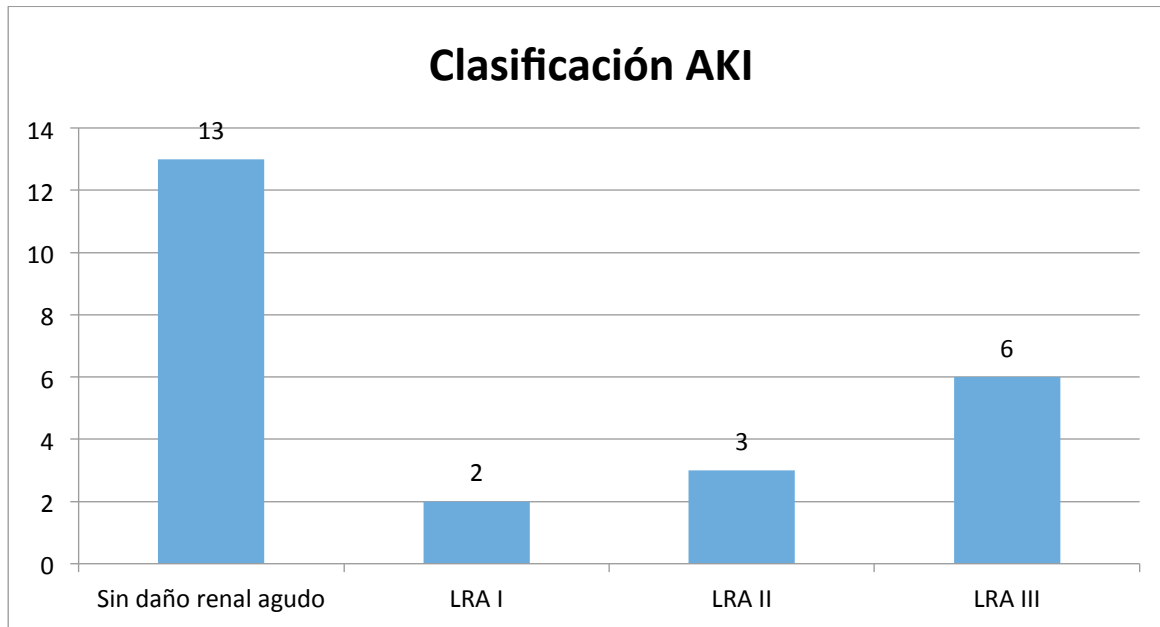
En el 45.8% (n=11) de los pacientes no había uso concomitante de otro medicamento nefrotóxico, mientras que el 33.3% (n=8) utilizaba otro medicamento nefrotóxico, 16.7% utilizaba otros dos nefrotóxicos más (n=4) y 4.17% (n=1) utilizaba 3 nefrotóxicos además del colistimetato (Gráfico 15).

Gráfica 15. Frecuencia absoluta de otros nefrotóxicos utilizados



De acuerdo a la clasificación de AKIN, el 54.17% (n=13) de los pacientes no presentó daño renal agudo, mientras que 8.33% (n=2) presentaron lesión renal aguda grado I, 12.5% (n=3) sufrieron lesión renal aguda grado II, y 25% sufrieron lesión renal aguda grado III (n=6) (Gráfico 16).

Gráfico 16. Frecuencia absoluta de individuos dentro de las categorías de Clasificación AKI (RIFLE)



7.2 Análisis Bivariado

Con referencia a la variable dependiente lesión renal aguda, representativa de la nefrotoxicidad, se analizaron las variables independientes. El resumen del análisis descriptivo se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis descriptivo de las variables independientes con referencia a la variable dependiente lesión renal aguda.

	Lesión Renal Aguda		Valor de p según la prueba estadística
	Sí n=11	No n=13	
Variables cuantitativas con distribución normal Media (desviación estándar)			
Edad	66.63 (11.63)	62.92 (16.06)	0.53
Peso	63.91 (12.53)	73.69 (16.04)	0.12
Dosificación	4.53 (1.43)	3.61 (1.30)	0.12
Creatinina basal	0.72 (0.28)	0.83 (0.27)	0.37
Creatinina máxima	2.58 (1.32)	0.97 (0.34)	0.0024
Creatinina final	1.42 (0.79)	1.09 (0.57)	0.24
Variables cuantitativas con distribución diferente a la normal Mediana (rango intercuartil)			
Días de tratamiento	10 (3)	8 (4)	0.20
Dosis acumulada	2700 (1500)	2400 (1500)	0.18
Depuración de creatinina	81 (39)	81.2 (65)	0.75
Otros nefrotóxicos	1 (1)	1 (2)	0.60
Variables categóricas Frecuencia (Porcentaje)			
Sexo			0.217
<i>Masculino</i>	4 (16.7%)	9 (37.5%)	
<i>Femenino</i>	7 (29.2%)	4 (16.7%)	
Dm2			0.047
<i>Diabético</i>	9 (37.5%)	5 (20.8%)	
<i>No diabético</i>	2 (8.33%)	8 (33.3%)	
Has			0.431
<i>Hipertenso</i>	5 (20.1%)	8 (33.3%)	
<i>No hipertenso</i>	6 (25%)	5 (20.1%)	
Germen Aislado			0.620
<i>Acinetobacter</i>	0	2 (8.3%)	
<i>E. coli</i>	5 (20.8%)	6 (25%)	
<i>Pseudomonas</i>	4 (16.7%)	5 (20.8%)	
<i>S. aureus</i>	1 (4.2%)	0	
<i>S. coagulasa</i>	1 (4.2%)	0	
<i>negativo</i>			

7.2.1 Variables cuantitativas con distribución normal

Las variables independientes cuantitativas distribuidas de manera normal dentro de los dos grupos (con y sin lesión renal aguda) fueron: edad, peso, dosificación, creatinina basal, creatinina máxima y creatinina final. De estas variables calculamos la media y desviación estándar y buscamos mediante la prueba t de Student diferencias significativas entre ambos grupos, lo cual reportaremos a continuación.

La edad media de los pacientes con lesión edad aguda fue de 66.63 años (sd=11.63, n=11), y de los pacientes sin lesión renal aguda 62.92 años (sd=16.06, n=13); (p=0.53).

El promedio del peso de los pacientes con lesión renal aguda fue de 63.91 kg (sd=12.53, n=11), y en los pacientes sin lesión renal aguda fue de 73.69 kg (sd=16.04, n=13); (p=12).

El promedio de la dosificación en mg/kg/día en los pacientes con lesión renal aguda fue de 4.53 mg/kg/día (sd=1.43, n=11), y en los pacientes sin lesión renal aguda la media fue de 3.61 mg/kg/día (sd=1.3, n=13); (p=12).

La media del nivel de creatinina sérica basal en los pacientes con lesión renal aguda fue de 0.72 md/dl (sd=0.28, n=11), y en los pacientes sin lesión renal aguda de 0.83 mg/dl (sd=0.27 n=13); (p=0.37).

La media del nivel de creatinina sérica máxima en los pacientes con lesión renal aguda fue de 2.58 mg/dl (sd=1.32, n=11), y en los pacientes sin lesión renal aguda de 0.97 mg/dl (sd=0.34 n=13); (p=0.0024).

La media del nivel de creatinina sérica final en los pacientes con lesión renal aguda fue de 1.42 mg/dl (sd=0.79, n=11), y en los pacientes sin lesión renal aguda de 1.09 mg/dl (sd=0.57 n=13); (p=0.24).

7.2.2 Variables cuantitativas con distribución diferente a la normal

Las variables independientes cuantitativas distribuidas de manera diferente a la normal dentro de los dos grupos (con y sin lesión renal aguda) fueron: días de tratamiento, dosis acumulada, depuración de creatinina y otros nefrotóxicos. De estas variables calculamos la mediana y el rango intercuartil y, utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney buscamos diferencias significativas entre las medianas de ambos grupos, lo cual reportaremos a continuación.

La mediana para días de tratamiento en los pacientes con lesión edad aguda fue de 10 días (iqr= 3, n=11), y de los pacientes sin lesión renal aguda fue de 8 días (iqr=4, n=13); (p=0.20).

La mediana para dosis acumulada de colistimetato en los pacientes con lesión renal aguda fue de 2700 mg (iqr= 1500, n=11), y de los pacientes sin lesión renal aguda fue de 2400 mg (iqr=1500, n=13); (p=0.18).

La mediana para depuración de creatinina en los pacientes con lesión renal aguda fue de 81 ml/min (iqr= 39, n=11), y de los pacientes sin lesión renal aguda fue de 81.2 ml/min (iqr=65, n=13); (p=0.75).

La mediana para la cantidad de otros medicamentos nefrotóxicos en los pacientes con lesión renal aguda fue de 1 medicamento (iqr= 1, n=11), y de los pacientes sin lesión renal aguda fue de 1 medicamento (iqr=2, n=13); (p=0.60).

7.2.3 Variables categóricas

Las variables independientes categóricas fueron: sexo, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y germen aislado. De estas variables reportamos frecuencia absoluta y relativa, y buscamos la existencia de la relación entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes mediante la prueba de independencia de Chi Cuadrada, lo cual reportaremos a continuación.

De los individuos con lesión renal aguda 4 fueron hombres (16.7%) y 7 mujeres (29.2%), y entre los que no sufrieron lesión renal aguda 9 fueron hombres (37.5%) y 4 fueron mujeres (16.7%); (p=0.217).

De los individuos con lesión renal aguda 9 fueron diabéticos (37.5%) y 2 no diabéticos (8.33%), y entre los que no sufrieron lesión renal aguda 5 eran diabéticos (20.8%) y 8 no eran diabéticos (33.3%); (p= 0.047)

De los individuos con lesión renal aguda 5 fueron hipertensos (20.1%) y 6 no hipertensos (25%), y entre los que no sufrieron lesión renal aguda 8 eran hipertensos (33.3%) y 5 no eran hipertensos (20.1%); (p=0.431).

El germen aislado de los individuos con lesión renal fue E. coli en el 20.8% de los casos (n=5), Pseudomonas en el 16.7% (n=4), S. aureus en el 4.2% de los casos (n=1) y S. coagulasa negativo en el 4.2% de los casos (n=1), y entre los que no sufrieron lesión renal se aisló Acinetobacter en el 8.3% de los casos (n=2), E. coli en el 25% de los casos (n=6) y Pseudomonas en el 20.8% de los casos (n=5); ambas variables son independientes (p=0.620).

Siguiendo los objetivos específicos del protocolo de investigación, se realizó la prueba de correlación de Spearman para buscar si existe correlación entre los días de tratamiento y el valor sérico máximo de creatinina en el tratamiento con colistimetato, obteniendo ($p=0.74$).

Con el fin de analizar si existe correlación entre los días de tratamiento y el valor sérico de creatinina al final del tratamiento con colistimetato se realizó igualmente la prueba de Spearman obteniendo ($p=0.35$).

Se evaluó si existe correlación entre la dosificación por kilogramo de colistimetato y el valor sérico máximo de creatinina mediante la prueba de correlación de Spearman obteniendo ($p=0.67$). Asimismo, se realizó esta prueba de hipótesis con las variables dosificación por kilogramo de colistimetato y el valor sérico de creatinina al final del tratamiento, obteniendo ($p=0.37$).

8. DISCUSIÓN

La incidencia de daño renal agudo asociado al uso de colistimetato intravenoso se determinó utilizando la clasificación de AKIN, encontrando que de 24 pacientes 11 (45.8%) cumplieron criterios para daño renal agudo; lo cual coincide con lo publicado por la mayoría de los reportes más recientes incluyendo uno a cargo de Jason M. Pogue et al¹⁰, el cual reporta una incidencia de 43% en el estudio realizado en el centro médico de Detroit.

La edad promedio de los individuos participantes fue de 64.6 sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con daño renal agudo y sin daño renal agudo; a partir de los 20 años de edad la depuración de creatinina disminuye gradualmente cada año por lo cual es de esperarse que sea un factor independiente para la aparición de nefrotoxicidad, no obstante, en el estudio actual no es posible medirlo debido a que la población pertenece en su mayoría a la séptima década de la vida.

El peso promedio fue de 69.2 kilogramos el cual se ha medido para calcular la dosificación de CMS por kilogramo de peso por día, teniendo como antecedente la mayor incidencia de nefrotoxicidad reportada en la población obesa debido al cálculo realizado con base a su peso real y no al ideal¹¹.

Los días de tratamiento fueron en promedio 9.7 días, la nefrotoxicidad en estudios previos se encontró como dosis dependiente por lo cual también se esperaba encontrar a mayor número de días de tratamiento la toxicidad renal fuese más prevalente, lo cual tampoco se demostró con éste estudio, lo cual coincide con el reporte de Monica Rocco, et al donde discute que el tratamiento con colistimetato intravenoso por más de siete días no fue un factor para aparición de lesión renal aguda¹², de hecho la incidencia de daño renal agudo se presenta en los primeros 5 días de tratamiento lo cual es similar a lo reportado por DeRyke¹³.

La dosificación promedio en los individuos participantes fue de 4.03 mg/kg/día; en la literatura se aceptan dosificación entre 2.5 y 5.0 mg/kg/día para pacientes con función renal normal, y aquellos con depuración de creatinina menor a 70 ml/minuto requieren de ajuste de la dosis. Los pacientes tratados en esta serie de casos no presentan correlación entre la dosificación de colistimetato intravenoso pues no existieron diferencias entre las dosificaciones entre los dos grupos, sin embargo debe tomarse en cuenta lo reportado respecto a la población obesa en el estudio de Timothy, para calcular la dosis en base de su peso ideal y no al real teniendo

en cuenta que la obesidad le adjudica una compleja relación farmacocinética al antibiótico, modificando su distribución, fijación a proteínas metabolismo y eliminación¹¹.

La dosis acumulada para los pacientes participantes en este estudio fue de 2622.9 mg, se ha reportado que la dosis acumulada de colistimetato es proporcionalmente directa a la incidencia de daño renal agudo⁸, no obstante, en el estudio actual no se demostró correlación estadísticamente significativa entre ambas, la nefrotoxicidad por lo regular aparece en los primeros 5 días de tratamiento, por lo tanto y de manera similar a lo reportado no podemos considerar a la dosis acumulada como factor de riesgo, por otro lado si es de considerar como factor de riesgo a los pacientes críticamente enfermos y con estancia prolongada.

El 54.17% de los pacientes pertenecen al sexo masculino, encontrando mayor incidencia de nefrotoxicidad en este grupo de pacientes; un factor independiente ya también considerado dentro de los predictores de toxicidad asociada a colistimetato en la literatura actual.

El 58.33% de los pacientes tienen Diabetes Mellitus; el hallazgo mas relevante de la investigación es la interdependencia encontrada en la población diabética que presentó toxicidad renal (37.5%), lo cual establece un relación estadísticamente significativa, los estudios disponibles actualmente no están hechos en pacientes mexicanos y en contexto demográfico de una población con alta prevalencia de diabetes y obesidad deberán resulta pertinente acotar que los pacientes con diagnostico de diabetes son especialmente susceptibles para presentar nefrotoxicidad.

El 54.17% de los pacientes tiene diagnostico de Hipertensión Arterial Sistémica, lo cual no repercutió en los pacientes que presentaron lesión renal aguda, si bien es sabido que la nefroangioesclerosis, complicación a largo plazo de la hipertensión condiciona daño renal, los pacientes estudiados no mostraron diferencias.

El microorganismo aislado mas prevalente fue e. Coli, seguido por Pseudomona, y acinetobacter. Las polimixinas, son ineficaces contra la mayoría de las bacterias grampositivas de relevancia clínica; en la literatura medica disponible los principales responsables de esta al resistencia son Pseudomonas y acinetobacter, sin embargo, el estudio presentado revela que la mayor incidencia corresponde a E. Coli contrastando con el estudio de Chien-Yu Cheng¹⁴

En el 45.8% de los pacientes no se utilizo ningún otro medicamento nefrotóxico, En este estudio se excluyo a los pacientes que tuviesen tratamiento con aminos o con algún grado de

sepsis por el riesgo inherente a su condición de producir nefrotoxicidad, pero se evaluó la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos comunes como aminoglucósidos, analgésicos no esteroideos, vancomicina o diuréticos sin encontrar relación significativa para precipitar daño renal agudo.

Se estableció en base a la clasificación de AKIN el grado de daño renal encontrando 8.33% con daño renal agudo Grado I, 12.5% con daño renal agudo grado II y 25% con daño renal agudo grado III, todos los grados de daño renal agudo son equiparables a la escala de RIFLE utilizada en la mayoría de los estudios^{7,15}, el daño renal agudo es teóricamente reversible y la creatinina al final del tratamiento concuerda con esta afirmación teniendo un valor promedio inferior (1.42 mg/dl) a la creatinina máxima (2.58mg/dl), con la cual se estableció la severidad de la nefrotoxicidad; ningún paciente requirió de terapia de sustitución y renal.

9. CONCLUSIONES

Los pacientes tratados con colistimetato estudiados en esta serie de casos no mostraron correlación entre la dosis acumulada y la incidencia de daño renal agudo, las dosis entre pacientes de ambos grupos no tienen relación estadísticamente significativa, lo mismo para la dosificación por kilogramo/día la cual tampoco influyó como variable en esta serie de casos pues no existió diferencia entre ambos grupos. Lo que resulta relevante en este estudio es la alta incidencia de daño renal agudo en pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus, sin embargo deberán realizarse más estudios para que la recomendación de no utilizar el colistimetato en pacientes con diabetes se consolide definitivamente. Otros factores que ya se conocían por estudios previos como los días de hospitalización previo al uso de colistimetato y estancia en la unidad de cuidados intensivos no fueron evaluados, por lo que deberán ampliarse los conocimientos en dichos pacientes antes de establecer las directrices de manejo con respecto al colistimetato intravenoso con la elaboración de protocolos de estudio prospectivos que a diferencia de éste, no presenten la limitante implícita por ser un estudio retrospectivo, de no documentar otros factores que puedan haber condicionado nefrotoxicidad.

El colistimetato de sodio intravenoso es una alternativa contra las cepas de gramnegativos más resistentes, la tasa de toxicidad renal es muy variada en los diversos estudios, debido a lo heterogéneo de las poblaciones, por lo cual se vuelve imperante establecer de manera definitiva la manera más eficaz y segura de administrar esta polimixina que se vuelve el último recurso para el tratamiento de estas infecciones, por ahora y a la luz de la investigación actual deberá evitarse su uso en pacientes con diabetes mellitus y la función renal deberá monitorizarse estrechamente durante los primeros 5 días de tratamiento.

Más estudios serán necesarios para determinar la etiología de las diferencias en nefrotoxicidad observada incluyendo, el impacto de la severidad de la enfermedad, la dosis ajustada al índice de masa corporal así como la administración en infusión continua o la administración de fármacos con capacidad de protección renal^{16,17}.

10. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Gül R. Yılmaz ATB, Ayse But, Sümeyye Yıldız, M. Arzu Yetkin, Dilek Kanyılmaz, Esragül Akıncı, Hürrem Bodur. Clinical and microbiological efficacy and toxicity of colistin in patients infected with multidrug resistant gram-negative pathogens. *Journal of Infections Chemotherapy* 2013;19:57-62.
2. Matthew E Falagas aSKK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical Care* 2006;10:R27.
3. Sònia Luquea SG, Marta Valleb, Luisa Sorlí, Juan Pablo Horcajada, Concha Segura, Francisco Álvarez-Lerma. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistimethate sodium (CMS) and colistin between three different CMS dosage regimens in a critically ill patient infected by a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013;42:178-81.
4. Nihal Martis SL, Véronique Blanc. Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections A narrative review for the clinician. *Journal of Infection* 2014;XX:1-12.
5. Melda Turkoglu MD, Arzu Ciftci, F. Nur Aksakal, Gülbin Aygencel. Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012;39:142-5.
6. Gulsum Ozkan SU, Asım Orem, Mehmet Alkanat, Sevdegül Mungan, Esin Yulug, Fulya Balaban Yucesan. How Does Colistin-Induced Nephropathy Develop and Can It Be Treated? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013;57:3463-9.
7. Joshua D. Hartzell RN, Julie Ake, Robin Howard, Stephen Olson, Kristopher Paolino, Mark Vishnepolsky, Amy Weintrob, and Glenn Wortmann. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin (Colistimethate Sodium) Treatment at a Tertiary Care Medical Center. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:1724-8.
8. Jeong-Ah Kwon JEL, Woosong Huh, Kyong Ran Peck, Yoon-Goo Kim, Dae Joong Kim, Ha Young Oh. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010;35:473-7.
9. Felipe F. Tuon MHR, Cesar K. Lopes, Leticia K. Kamei, Jaime L. Rocha, Alexandre P. Zavascki. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014;43:349-52.
10. Jason M. Pogue JL, Dror Marchaim, Victoria Yee, Jing J. Zhao, Teena Chopra, Paul Lephart, and Keith S. Kaye. Incidence of and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity in a Large Academic Health System. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53:879-84.
11. Timothy P. Gauthier WRW, Arathi Reddy, Ennie Cano, Lilian Abbo, and Laura B. Smith. Incidence and Predictors of Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Overweight and Obese Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56:2392-6.
12. Monica Rocco LM, Elisa Alessandri, Mario Venditti, Amalia Laderchi, Gennaro De Pascale, Giammarco Raponi, Michela Vitale, Paolo Pietropaoli and Massimo Antonelli. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Critical Care* 2013;17:R174.

13. C. Andrew DeRyke AJC, Nizam Uddin and Mark R. Wallace. Colistin Dosing and Nephrotoxicity in a Large Community Teaching Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010;54:4503-5.
14. Chien-Yu Cheng W-HS, Jann-Tay Wang, Yee-Chun Chen, Shan-Chwen Chang. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010;35:297-300.
15. Darowan S. Akajagbor SLW, Kapana D. Shere-Wolfe,, Paul Dakum MEC, and Bruce L Gilliam. Higher Incidence of Acute Kidney Injury With Intravenous Colistimethate Sodium Compared With Polymyxin B in Critically Ill Patients at a Tertiary Care Medical Center. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57:1300-3.
16. Jumana M. Yousef GC, Prue A. Hill, Roger L. Nation and Jian Li. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012;67:452-9.
17. Zohra Ghilissi AH, Assaad Sila, Hela Mnif, Khaled Zeghal, Tarek Rebai, Ali Bougatef, Zouheir Sahnoun. Evaluation of efficacy of natural astaxanthin and vitamin E in prevention of colistin-induced nephrotoxicity in the rat model. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2014;37:960-6.