



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
EN SUJETOS TRATADOS CON COLISTINA INTRAVENOSA**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA**

PRESENTA:

ALEJANDRO YARED MERAZ MUÑOZ

TUTOR DE TESIS:

RICARDO CORREA ROTTER

COTUTOR DE TESIS:

JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

CIUDAD DE MÉXICO, 18 D.F. JULIO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



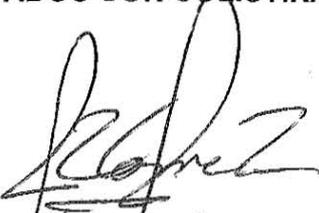
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
EN SUJETOS TRATADOS CON COLISTINA INTRAVENOSA**



RICARDO CORREA ROTTER

TUTOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DE DEL CURSO DE NEFROLOGÍA UNAM
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRÁN"



JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

COTUTOR DE TESIS

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRÁN"



SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRÁN"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.

RESUMEN

Antecedentes. El resurgimiento de uso de colistina para el tratamiento de infecciones por bacterias resistentes a múltiples drogas antimicrobianas (MDR) ha incrementado la incidencia de lesión renal aguda (LRA). Sin embargo, existe poca información acerca del pronóstico renal a largo plazo en estos sujetos.

Objetivos: Determinar la frecuencia y los factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) en los supervivientes de infecciones por bacterias MDR tratados con colistina.

Métodos: Estudio de cohorte histórica realizado de enero de 2011 a marzo de 2015. Fueron incluidos sujetos con infecciones por bacterias MDR tratados con colistina intravenosa por 5 días o más. Se excluyeron aquellos con ERC previa al tratamiento, trasplante renal y muerte secundaria a la infección. El desenlace principal fue el desarrollo de ERC después del tratamiento colistina. ERC se definió como tasa de filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y/o proteinuria durante ≥ 3 meses.

Resultados: En total, 130 pacientes recibieron colistina intravenosa, de ellos, 51 (39.2%) murieron debido a la infección. De los 79 sobrevivientes, en una mediana de seguimiento de 2.1 años (rango intercuartilar [RIC]: 1.2 a 3.1), 27 (34.1%) progresaron a ERC (grado 3: 24 sujetos, grado 4: 2, y grado 5: 1). Se documentó una LRA leve en 29 pacientes durante el tratamiento con colistina. De ellos, un paciente necesitó hemodiálisis y 22 progresaron a ERC. En el análisis multivariado de regresión logística, los predictores independientes de progresión a ERC asociada al tratamiento con colistina fueron: LRA (razón de momios [RM]: 32.0; intervalo de confianza al 95% [IC]: 6.0-87.0], dosis total de colistina > 5 gr. (RM: 16.0; IC al 95%: 2.6 a 95.0) y la edad (RM: 1.1; IC del 95%: 1.0 a 1.05).

Conclusiones: Los pacientes tratados con colistina tuvieron un riesgo sustancial para el desarrollo de ERC, especialmente en aquellos con mayor edad, cuando la dosis total acumulada fue igual o mayor 5 gr. y cuando existió LRA durante el tratamiento.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES	5
A. Introducción	5
B. Generalidades sobre colistina	6
C. Fisiopatología de la nefrotoxicidad por colistina.....	8
D. Avances recientes sobre nefrotoxicidad por colistina.....	9
E. La lesión renal aguda por colistina como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	15
A. Objetivos específicos.....	15
Objetivos secundarios	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
A. Diseño del estudio	16
B. Población en estudio	16
C. Procedimientos.....	16
D. Tamaño de muestra.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
RESULTADOS	21
A. Frecuencia de ERC en sobrevivientes de infecciones por bacterias MDR tratados con colistina.....	22
B. Predictores de enfermedad renal crónica.....	27
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	39

ANTECEDENTES

A. Introducción

Las infecciones nosocomiales por bacterias resistentes a múltiples drogas antimicrobianas (MDR) son un problema cada vez más frecuente. Se han asociado a un incremento de la mortalidad, aumentan los costos de atención y afectan en mayor medida la calidad de vida del sujeto durante su recuperación¹. La emergencia de bacterias gram-negativas MDR, en particular *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*, y la falta de nuevos antimicrobianos para el tratamiento de estos patógenos, han originado el resurgimiento de las polimixinas como opciones terapéuticas, principalmente la colistina².

La toxicidad renal mediada por colistina es el principal efecto adverso de este fármaco y el motivo por el cual esta droga estuvo en desuso las décadas pasadas, debido a su estrecha ventana terapéutica. La frecuencia de lesión renal aguda (LRA) asociada con el uso de colistina inicialmente fue reportada entre un 20% a 50%^{3,4,5}. Su uso se abandonó en favor de otros antibióticos menos nefrotóxicos y con un mejor perfil de seguridad, principalmente los aminoglucósidos.

El resurgimiento del uso de la colistina como opción de tratamiento en infecciones por bacterias MDR, pudiera mostrar un diferente perfil de toxicidad al reportado en la década de los 70s. Esto debido al uso de diferentes definiciones de nefrotoxicidad, distintas posologías y diferentes exposiciones a factores de riesgo para LRA².

En años recientes se ha utilizado la definición de lesión renal aguda (LRA) propuesta por el grupo ADQI: RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease) para definir nefrotoxicidad¹³. Los resultados de estos estudios han mostrado que aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con colistina desarrollan un grado de disfunción renal leve, de menor gravedad que las casuísticas previas⁷. Desafortunadamente, no existen datos de las consecuencias a largo plazo relacionadas a la toxicidad por el uso de colistina.

Como parte de los antecedentes, se presenta a continuación las generalidades sobre colistina, la fisiopatología de la nefrotoxicidad asociada a su uso y el riesgo de la enfermedad renal crónica a largo plazo, especialmente después de un evento de LRA.

B. Generalidades sobre colistina

La colistina es un antibiótico polipeptídico del grupo de las polimixina, descubierto en 1949 a partir de la bacteria *Bacillus polymyxa*, subespecie *colistinus koyama*. Comenzó a utilizarse en Japón y Europa en 1950, en Estados Unidos hasta el final de esa década (1959)⁸.

La colistina está compuesta por dos decapeptidos cíclicos catiónicos unidos a una cadena de ácido graso a través de un puente α -amida y tiene un peso molecular de 1750 Da. Este ácido graso puede ser ácido 6-metil-octanóico (colistina A) o ácido 6-metil-heptanoico (Colistina B). Varios aminoácidos forman parte de esta molécula, entre los que destacan: D-Leucina, L-Treonina y L- α - γ -ácido diaminobutírico. Actualmente, existen 2 formas comerciales de colistina: sulfato de colistina y colestimetato de sodio. Ambas son transformadas en colistina una vez absorbidas. La primera es más potente pero también más

tóxica y se administra solamente vía oral, como un antiséptico luminal, o de forma tópica. Por su parte el colestimetato de sodio se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular o nebulizada⁸.

La farmacocinética y farmacodinamia de la colistina es compleja. Recientemente, se ha demostrado que el mejor indicador de la farmacocinética y farmacodinamia de la colistina es la razón del área bajo la curva de la colistina libre en plasma (fAUC) y la concentración mínima inhibitoria (CIM)⁹.

La concentración sérica estable de la colistina libre es 1-4 mcg/L y su actividad bactericida depende de esta. La penetración a tejidos como hueso, parénquima pulmonar y al líquido cefalorraquídeo es pobre lo cual ha generado serias dudas acerca de la efectividad con las dosis utilizadas comúnmente, máxime al tratar patógenos con CIM >1mcg/ml⁶. Diversos modelos farmacocinéticos han sugerido el empleo de dosis más altas de colistina para alcanzar una CIM de 2.5 mg/L en pacientes con una TFG >70mL/min/1.73m². Sin embargo la dosis máxima recomendada es de 300 mg al día⁹.

Diversas condiciones afectan la proporción de colestimetato de sodio que se transforma a colistina; a una temperatura de 37 °C aproximadamente el 30% de colestimetato de sodio se ha hidrolizado en 4 horas. La principal vía de eliminación del colestimetato de sodio es renal, excretándose sin cambios aproximadamente 60% en un periodo de 24 horas. La colistina también puede ser depurada vía extrarrenal y se une fuertemente a los lípidos. En experimentos animales se ha observado una unión a proteínas de la colistina en un 50%. La sulfometilación del colestimetato de sodio disminuye su capacidad de unirse a la membranas celulares y su actividad bactericida^{8,9}.

C. Fisiopatología de la nefrotoxicidad por colistina.

La nefrotoxicidad por colistina depende de la dosis y varios estudios sugieren que es reversible. No obstante, los reportes han sido inconsistentes en cuanto a las dosis utilizadas y la incidencia de LRA atribuibles al uso de éste fármaco. El o los mecanismos de nefrotoxicidad no han sido completamente dilucidados y existen diferentes teorías que tratan de explicar esa asociación. La colistina actúa como un “detergente” de la pared celular bacteriana. De acuerdo con esto, una de las principales teorías consiste en que causa un aumento de la permeabilidad de la membrana de las células tubulares, aumentando el flujo de agua, aniones y cationes, causando edema celular, estrés oxidativo y culminando con la lisis o apoptosis de las células afectadas^{2,8,9}.

En 2013 Ozkan et al. demostraron que la nefrotoxicidad por colistina en ratas Sprague-Dawley está mediada por apoptosis dependiente de caspasas, en un proceso donde también de la calpaina 1 y las sintasas de óxido nítrico tienen un papel patológico¹⁰.

Suzuki y cols. demostraron que la colistina sufre una endocitosis y se acumula en los túbulos proximales mediante un mecanismo dependiente de megalina. La disminución de la expresión de megalina disminuye la acumulación tubular y a la par se observa una mayor excreción urinaria de colistina, sin existir cambios en las concentraciones plasmáticas. Usando ligandos de la megalina como (citocromo c o fragmentos de albúmina) competidores de la colistina, se demostró que su acumulación tubular es un proceso saturable y activo

dependiente de megalina, convirtiendo a esta proteína en un posible blanco terapéutico para la prevención de la nefrotoxicidad¹¹.

Otros trabajos también han sugerido que la nefrotoxicidad por colistina es causada por su acumulación celular siendo este un evento saturable. La administración frecuente de polimixina-B (ej. cada 6 horas) se asocia a una acumulación y toxicidad celular mayor comparado con dosis únicas en una dosis equivalente⁷. Complementando estas teorías, el estrés oxidativo pudiera estar involucrado en la nefrotoxicidad por este compuesto y algunos antioxidantes como la melatonina y el ácido ascórbico pudieran ser potenciales nefroprotectores¹².

D. Avances recientes sobre nefrotoxicidad por colistina

Tomando en cuenta solo las primeras publicaciones del uso de colistina, sería difícil estimar la incidencia real de LRA asociada a este compuesto. A partir del 2009, con la unificación de los criterios diagnósticos de LRA (RIFLE) se ha logrado una mayor consistencia y menor variabilidad, sin embargo estos reportes difieren sustancialmente entre ellos. La incidencia de LRA actualmente varía entre un 33-61%^{14,15}. También se ha determinado que del 0-28% de los pacientes expuestos a colistina pueden necesitar terapia de remplazo de la función renal⁷. La gran mayoría de los estudios realizados que exploran la toxicidad renal por colistina son pequeños, heterogéneos y retrospectivos. Así mismo la mayoría están realizados en pacientes de unidades de cuidado intensivo, expuestos a múltiples factores de riesgo para LRA y en quienes la farmacocinética y farmacodinamia de la colistina se ve muy alterada.

Principales estudios acerca de la nefrotoxicidad por colistina

Autor	Diseño	Año	Población	No. de casos	No. de centros	Definición de daño renal	Hallazgos
Kim y cols ¹⁶	Casos y controles	2009	Sujetos sin ERC previa tratados con colistina IV	47 casos	Unicéntrico en Seul, Corea del Sur.	Cr > 2 o caída de la TFG > a 50%.	Nefrotoxicidad en 32% de los casos, asociado a hipocalcemia y uso de AINE
Hartzell y cols ¹⁷	Cohorte retrospectiva	2009	Sujetos tratados con colistina IV por mas de 72h.	66 casos	Unicéntrico en Washington, DC EUA.	RIFLE	La exposición a colistina por 14 o más días, confiere un riesgo de para LRA 3.7 veces mayor.
DeRyke y cols ¹⁸	Cohorte retrospectiva	2010	Sujetos tratados con colistina IV por mas de 48h.	30 casos	Unicéntrico en Orlando FL EUA.	RIFLE	Nefrotoxicidad en 10 pacientes (33%) asociada sobredosificación de colitina basandose en peso real.
Doshi y cols ¹⁹	Cohorte retrospectiva	2011	Sujetos de UTI tratados con colistina IV por 48h. Sin ERC	49 casos	Unicéntrico en Columbus OH, USA	RIFLE	LRA en 15 sujetos (31%), asociada al uso simultaneo de dos nefrotóxicos y a un tratamiento mayor a 14 días.
Pogue y cols ²⁰	Cohorte retrospectiva	2011	Sujetos tratados con colistina IV por 48hrs.	126 casos	Unicéntrico, Detroit EUA.	RIFLE	LRA en 54 sujetos (43%), asociada a una dosis de mayor 5.5 mg/kg/día, uso simultáneo de rifampicina o 3 o mas nefrotóxicos.
Gauthier y cols ²¹	Cohorte retrospectiva	2012	Sujetos con IMC 25kg/m ² tratados con colistina IV por 72 hrs.	42 casos	Unicéntrico, Fort Lauderdale EUA.	RIFLE	LRA en 20 sujetos (48%), asociada a un IMC > 35, DM2, duración de la hospitalización y edad.
Sorli y cols ²²	Cohorte prospectiva	2013	Sujetos de UTI tratados con colistina IV. Seguimiento prospectivo.	102 casos	Unicéntrico. Barcelona, España.	RIFLE	LRA en 50 sujetos (49%), asociado a niveles sericos de colistina elevados (C _{min}).
Collins y cols ²³	Cohorte retrospectiva	2013	Sujetos de UTI sin ERC tratados con colistina IV al menos 1 dosis.	174 casos	Unicéntrico, Boston MA EUA.	RIFLE	LRA en 84 sujetos (48%), asociada a la edad, uso simultáneo de nefrotóxicos.
Rocco y cols ²⁴	Cohorte retrospectiva	2013	Sujetos de UTI sin ERC tratados con colistina IV por 7 días.	279 casos	2 centros. Roma Italia	RIFLE	LRA en 111 sujetos (40%), asociada a choque séptico, y un score SAPS > 42.
Balkan y col ²⁵	Cohorte retrospectiva	2014	Sujetos sin ERC previa tratados con colistina IV por 72h.	167 casos	9 centros escandinavos.	RIFLE	LRA en 77 sujetos (46%), asociada a la edad y un mayor índice de comorbilidades de Charlson
Rigatto y cols ²⁶	Cohorte prospectiva	2015	Sujetos tratados con polymixina B por 48hrs.	410 casos	3 centros en Brasil	RIFLE	LRA en 189 sujetos (46%), asociado a peso, edad, dosis mayores a 150mg/día.

Existen múltiples factores de riesgo que se han asociado a LRA por colistina. Los más importantes radican en su dosificación, incluyendo la dosis total diaria, la dosis total acumulada y el tiempo total de tratamiento^{17,18,20,26}. De la mano con esto, la CIM también se ha asociado a nefrotoxicidad en al menos un reporte²¹. Así mismo, la administración de colistina con una dosis calculada por peso real en lugar de por peso ideal, se ha asociado a un incremento en la nefrotoxicidad¹⁸.

No es de sorprender que la administración simultánea de colistina con otros nefrotóxicos tenga una mayor asociación a LRA^{19,23}. Otras características demográficas asociadas a la nefrotoxicidad por colistina son la edad y el diagnóstico de ERC previo al tratamiento con colistina^{21,23,25}.

En resumen los principales factores de riesgo para LRA o nefrotoxicidad en pacientes tratados con colistina endovenosa son: exposición a colistina (duración del tratamiento, dosis diaria, dosis acumulada), exposición simultánea a otros nefrotóxicos y factores del paciente (edad, comorbilidades, índice de masa corporal, hipoalbuminemia).

E. La lesión renal aguda por colistina como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica

Clásicamente se consideraba que la mayoría de las LRA tenían un curso benigno con una recuperación *ad integrum* de la función renal²⁷. Sin embargo en estudios epidemiológicos recientes, se ha observado persistentemente una asociación entre LRA y el desarrollo de ERC crónica²⁸⁻³⁰.

Entre los más relevantes encontramos los publicados por Ishani²⁹, Xue³⁰ y Chawla³¹ y cols. quienes encontraron que la ocurrencia de LRA es el factor predictor más importante para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC).

La severidad de la LRA, una edad avanzada, el diagnóstico de diabetes mellitus, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuida e hipoalbuminemia son factores de riesgo para desarrollar ERC después de un evento de LRA intrahospitalaria³².

La información sobre el pronóstico de la función renal en sujetos expuesto a colistina es escasa. Hasta donde tenemos conocimiento, no existe ningún estudio de cohorte en sujetos sobrevivientes a infecciones por bacterias MDR expuestos a colistina. El seguimiento de las series comentadas es corto, se limita a algunos días después de la exposición y omite seguimientos de meses o años en los sobrevivientes de estas infecciones. Varios autores consideran que la nefrotoxicidad por colistina es leve y sin mayores consecuencias³⁵, lo cual tiene una pobre sustentación según la evidencia presentada.

El propósito del siguiente estudio fue conocer el pronóstico renal a largo plazo en una cohorte de sobrevivientes de infecciones graves causadas por bacterias MDR expuestos a colistina intravenosa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas MDR son un problema de salud pública con una alta incidencia y creciente en los últimos años. Existe insuficiente investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos seguros y eficaces contra estos agentes patógenos. Ello nos ha obligado usar

nuevamente antibióticos antiguos, que habían caído en desuso por su bajo perfil de seguridad. La colistina es una opción actual de tratamiento para las infecciones emergentes por bacterias MDR. En los últimos diez años su uso ha aumentado de manera exponencial, especialmente en brotes de infecciones intra-hospitalarias.

Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo asociados la colistina en sobrevivientes de infecciones graves por gérmenes MDR. Así también, no existe información acerca de la incidencia de enfermedad renal crónica en seguimientos extendidos posterior al uso de colistina pues la mayoría de las publicaciones se limitan al periodo intrahospitalario. El riesgo de LRA es muy alto en los sujetos hospitalizados con estas infecciones y el efecto de la colistina pudiera incrementar este riesgo. La misma LRA y probablemente la exposición a colistina, pudieran aumentar la incidencia de enfermedad renal crónica, la morbilidad, la mortalidad y los costos asociados al cuidado crónico de estos enfermos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia y cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de LRA que progrese posteriormente a enfermedad renal crónica en sujetos con infecciones por bacterias MDR tratados con colistina intravenosa por más de 5 días?

JUSTIFICACIÓN

El resurgimiento de la colistina y su reintroducción al arsenal antimicrobiano en la década pasada, se ha debido al alarmante aumento de las infecciones por bacterias gram negativas MDR.

El sistema nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales de EUA reportó que de 1975 al 2003 las neumonías nosocomiales por especies de *Acinetobacter* aumentaron de 1.5% a 6.9%. Un aumento similar se observó en las causadas por *Pseudomonas aeruginosa* de 9.6% a 18.1%³³.

Por otra parte, en años recientes se ha observado un incremento sostenido en la incidencia de la LRA intrahospitalaria y la adquirida en la comunidad. En EUA son informados 600,000 nuevos casos de LRA anualmente y esta ocasiona un exceso de 2 millones de muertes anuales alrededor del mundo. En pacientes críticamente enfermos se ha reportado una mortalidad entre el 50 al 70% en aquellos pacientes con LRA y requerimiento de terapia sustitutiva³⁴. Es probable que ambas condiciones, las infecciones por bacterias MDR y la LRA, se encuentren asociadas a una mayor riesgo de ERC a largo plazo.

Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de ERC en pacientes tratados con colistina intravenosa es una prioridad de investigación. Esta información permitirá a los médicos involucrados directamente en el cuidado de pacientes con infecciones de alta letalidad tomar mejores decisiones terapéuticas, instaurar medidas preventivas de nefroprotección y otorgar un seguimiento ulterior más estrecho.

HIPÓTESIS

Los sujetos sobrevivientes de infecciones por bacterias MDR que fueron tratados con colistina endovenosa, tendrán una frecuencia de enfermedad renal crónica del 20%, similar a la estimada para enfermedad renal crónica posterior a un evento de LRA.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo inicialmente de LRA y posteriormente de ERC en sujetos sobrevivientes de infecciones por bacterias MDR tratados con colistina.

A. Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de ERC y su severidad en sujetos sobrevivientes de infecciones por bacterias MDR tratados con colistina (colestimetato de sodio) intravenosa por 5 días o más.
2. Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica en sujetos sobrevivientes de infecciones por bacterias MDR tratados con colistina intravenosa por 5 días o más.

Objetivos secundarios

1. Determinar la frecuencia de LRA en esta población.
2. Determinar la mortalidad intrahospitalaria y otras comorbilidades en esta población.

3. Determinar la proporción de pacientes que hayan tenido una recuperación total de la LRA después del tratamiento con colistina IV.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio

Estudio de cohorte, descriptiva, observacional y retrolectiva.

B. Población en estudio

Fueron seleccionados casos de pacientes tratados con colistina (colestimetato de sodio) de 2009 a enero de 2015 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

De estos, se incluyeron en el análisis a los tratados con colistina intravenosa por un periodo igual o mayor a 5 días. De cada paciente, se incluyó sólo el primer episodio infeccioso tratado con colistina.

Se excluyeron aquellos sujetos con enfermedad renal crónica, aquellos con LRA grave que requirió hemodiálisis o diálisis peritoneal previo al uso de colistina, a los trasplantados renales y aquellos que fallecieron a consecuencia de la infección. También se excluyeron aquellos casos con información insuficiente en el expediente clínico.

C. Procedimientos

Para la recolección de la información se diseñó una hoja de captura de datos (ver Anexo 2) que se utilizó para cada uno de los expedientes revisados.

La búsqueda de la información se realizó en el expediente físico de cada sujeto, el expediente electrónico, los sistemas LABSIS y SIPAM propios de la Institución.

Para la definición de LRA se usaron los criterios propuestos por KDIGO³⁶ que son los siguientes:

1. Presentar una elevación sostenida de la creatinina sérica (Crs) ≥ 0.3 mg/Dl en un periodo de 48h;
2. Un aumento de la Crs a un valor ≥ 1.5 veces el basal en un periodo de 7 días;
3. Presentar un volumen urinario ≤ 0.5 ml/kg/h por 6 horas o más.

Para la clasificación de la severidad de la LRA también se utilizó también esta clasificación:

<i>Estadio</i>	<i>Creatinina</i>	<i>Vol. Urinario</i>
1	1.5 - 1.9 veces la basal o un aumento de 0.3 mg/dL	< 0.5 ml/kg por 6 a 12 h
2	2 - 2.9 veces la basal.	< 0.5 ml/kg por más de 12 h
3	3 veces la basal o ≥ 4 o inicio de susutición renal	Anuria por 12 horas o < de 0.3ml/kg/h por 12 horas

De cada uno de los casos incluidos se obtuvieron variables demográficas para la caracterización de la población, como

1. Registro hospitalario
2. Iniciales del nombre
3. Fecha de nacimiento.
4. Sexo
5. Peso, talla e índice de masa corporal
6. Creatinina basal

7. Tasa de filtrado glomerular inicial (TFG) estimada por la fórmula CKD-EPI
8. Sitio de internamiento

Las comorbilidades consignadas en el estudio fueron:

1. Diabetes Mellitus tipo 1 o 2
2. Hipertensión arterial sistémica
3. Infección por virus de inmunodeficiencia humana
4. Lupus eritematoso sistémico
5. Cirrosis y su estadio de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh
6. Historia de lesión renal aguda durante su hospitalización previa al inicio de la colistina y su severidad
7. Falla cardiaca agudizada en los 7 días previos al inicio del tratamiento con colistina
8. Proteinuria previa $\geq 300\text{mg/g}$ diagnosticada por una recolección o +++ o más en un examen general de orina.
9. Neoplasias sólidas o hematológicas
10. Otras

Al iniciar el tratamiento con colistina se recabaron las siguientes variables:

1. Fecha de inicio y término del tratamiento
2. Puntajes de APACHE, SOFA
3. Creatinina sérica
4. Diuresis durante las 24 horas previas
5. Dosis promedio recibida hasta el diagnóstico de LRA
6. Si tuvo un ajuste de la dosis (disminución de al menos 25% de la dosis administrada) de colistina al diagnóstico de LRA

Durante el tratamiento con colistina se buscaron intencionadamente otros nefrotóxicos administrados de manera concomitante o durante la semana previo al inicio de la colistina. Los nefrotóxicos consignados fueron:

1. Vancomicina.
2. Aminoglucósidos.
3. Anfotericina B.
4. Aciclovir IV
5. AINEs durante dos días seguidos.
6. Uso de radiocontraste.
7. Diuréticos.
8. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II.
9. Antagonistas del receptor de angiotensina II.
10. Vasopresores.
11. Tipo de solución IV administrada.

Durante los episodios de LRA se recabaron las siguientes variables:

1. Fecha del diagnóstico de LRA.
2. Criterio diagnóstico utilizado (aumento de creatinina sérica, oliguria, o ambos) de acuerdo a KDIGO.
3. Creatinina sérica al diagnóstico de la LRA.
4. Creatinina sérica máxima en el episodio de LRA.
5. Grado máximo de LRA de acuerdo a KDIGO.
6. Balance hídrico previo a la LRA.
7. Desarrollo de anuria.
8. Requerimiento de terapia de sustitución de la función renal.
9. Días en terapia sustitutiva (hemodiálisis).

10. Exámenes de laboratorio en la fecha del diagnóstico de la LRA.

Los desenlaces recabados fueron:

1. Presencia de enfermedad renal crónica, definida como una TFG < 60 ml/min/1.73 m² durante tres meses consecutivos³⁷ o
2. La presencia de proteinuria mayor a 500 mg/24 hrs., albuminuria >300 mg/24hrs, o ++ de albuminuria en una orina por spot³⁷.

D. Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra, se escogió el primer objetivo del presente estudio consistente en la estimación de la frecuencia de ERC posterior al uso de colistina.

Hasta donde tenemos conocimiento, no existen precedentes en la literatura que hayan reportado la existencia y menos aun la frecuencia de ERC después del uso de colistina endovenosa. Por lo tanto, para calcular el tamaño de la muestra, se asumió que la ocurrencia de LRA con colistina es del 50% y, de estos sujetos, el 40% evolucionarían posteriormente a ERC, que es una frecuencia alta de ERC esperada después de LRA graves.

Así, se estimó empíricamente que el 20% de los pacientes evolucionarían posteriormente a ERC después de la exposición a colistina endovenosa. Utilizando la siguiente fórmula para proporciones de una sola muestra, con un error alfa del 5% y una precisión de ±8%, se calculó un tamaño de muestra de 96 sujetos expuestos a colistina (esperando que casi 50 hicieran LRA y 20 ERC, según la predicción).

$$n = \frac{z^2 pq}{B^2}$$

Z: 1.96 (valor z con una confianza al 95%, error alfa 5%)

B: Precisión de $\pm 8\%$

P: 20% (Porcentaje esperado de ERC después del uso de colistina).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 (Chicago, EUA). Se describieron las variables de tipo cuantitativo utilizando medidas de tendencia central (media y medianas) y de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartilares), y las variables de tipo cualitativo se describieron utilizando porcentajes.

Se utilizó la prueba de X^2 y la prueba exacta de Fisher, para la determinación de asociaciones entre las variables cualitativas; en el caso de las pruebas para asociación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney y T de Student dependiendo de la distribución de las variables. Se calculó la incidencia de enfermedad renal crónica utilizando la prueba de Log-Rank. Se consideró un valor de $p < 0.05$ o menor para considerar una asociación estadísticamente significativa.

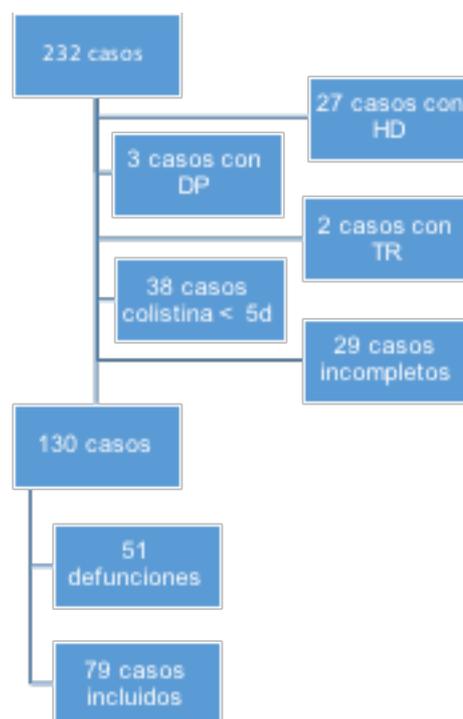
RESULTADOS

Fueron revisados 229 casos de sujetos que recibieron colistina intravenosa (colestimetato de sodio) según el registro de la farmacia del INCMNSZ. De estos se excluyeron los siguientes sujetos: 27 sujetos por haber iniciado hemodiálisis previo al uso de colistina, 3 sujetos por tener diálisis

peritoneal, 2 sujetos trasplantados renales, 38 sujetos recibieron colistina IV por menos de 72 horas, y 29 sujetos incompletos para ser analizados (Figura 1).

En total, 130 pacientes recibieron colistina intravenosa por 5 días o más, 52 de ellos (40%) fallecieron debido a la infección en una mediana de 15 días posterior al inicio de la colistina (RIC 2 - 20). Treinta y siete de los fallecidos (56%) presentaron LRA antes del fallecimiento. El grupo con LRA que falleció estuvo expuesto, además de colistina, a vancomicina y norepinefrina (por choque séptico) en una proporción alta de casos (Anexo 1). De los 79 sujetos que sobrevivieron a la infección por bacterias MDR, se analizó la frecuencia y factores de riesgo para evolucionar a ERC.

Figura 1. Diagrama de inclusión.



A. Frecuencia de ERC en sobrevivientes de infecciones por bacterias MDR tratados con colistina.

En la Tabla 1 se muestran las características basales de la cohorte de sobrevivientes así como la comparación entre los grupos cuyo desenlace fue ERC y aquellos sin este desenlace. De las características basales observadas

en la tabla, destaca que el grupo de sobrevivientes en su mayoría fue menor de 65 años, con una baja prevalencia de diabetes y su índice de comorbilidad al inicio del tratamiento con colistina es bajo. Al comparar los grupos que evolucionaron hacia ERC después del uso de colistina, se observa una mayor edad. Otras características basales no fueron diferentes entre los grupos, incluyendo el sexo, el nivel de anemia o albúmina.

Tabla 1 Características basales de la población

Características	Pacientes sobrevivientes (n = 79)	Pacientes que no progresaron a ERC (n = 52)	Pacientes que progresaron a ERC (n = 27)	Valor p
Edad, años (RIC)	46 (26 - 59)	37 (25 - 53)	61 (31 - 72)	< 0.005
Sexo masculino, n (%)	38 (48)	24 (46)	14 (512)	0.64
IMC, kg/m ² (DE)	25 (± 8)	26 (± 7)	26 (± 8)	0.61
Cr _s basal, mg/dl (RIC)	0.6 (0.5 - 0.8)	0.6 (0.5 - 0.7)	0.6 (0.5 - 0.9)	0.19
Diabetes, n (%)	9 (11)	3 (6)	6 (22)	0.56
Has, n (%)	14 (18)	7 (14)	7 (26)	0.21
Cirrosis hepática, n (%)	4 (5)	2 (9)	2 (7)	0.60
Neoplasias, n (%)	19 (24)	13 (25)	6 (22)	1.00
Proteinuria, n (%)	5 (6)	2 (4)	3 (11)	0.33
LRA previa, n (%)	20 (25)	12 (23)	8 (29.6)	0.59
Internamiento en UTI, n (%)	36 (45)	22 (42)	14 (52)	0.48
APACHE (RIC)	11 (7 - 14)	11 (7 - 12)	11 (8 - 16)	0.12
SOFA (RIC)	4 (3-5)	4 (2-5)	5 (4-5)	0.20
Hemoglobina, g/L (DE)	9.1 (± 1.6)	9.0 (± 1.3)	8.9 (± 1.5)	0.78
Leucocitos, cel/mm ³ (RIC)	8.6 (6 - 13)	8.7 (6 - 15)	9.7 (7 - 12)	0.51
Cr _S inicial, mg/dl (RIC)	0.7 (0.5 - 0.9)	0.6 (0.5 - 0.8)	0.8 (0.5 - 0.9)	0.21
BUN inicial, mg/dL (RIC)	17 (11 - 26)	13 (10 - 25)	21 (12 - 27)	0.61
Albúmina sérica g/L (DE)	2.6 (± 0.6)	2.7 (± 0.5)	2.6 (± 0.7)	0.42
Sodio sérico, meq/L (RIC)	138 (135 - 141)	137 (133 - 140)	139 (133 - 144)	0.67

DE: desviación estándar. RIC: rangos intercuantiles

En la Tabla 2 se presentan aquellas variables recolectadas durante el seguimiento. Se observan dos factores clínicos durante el tratamiento con colisitina que fueron diferentes entre el grupo que desarrollo ERC y aquellos sin este desenlace: (1) una dosis acumulada total mayor a 5 gramos y (2) la ocurrencia de LRA durante el tratamiento con colistina (ambos con una $p < 0.001$). La prescripción de la dosis por mg/kg no fue diferente entre los grupos. Al realizar una comparación entre la dosis ajustada por peso ideal, peso real y superficie corporal, no se encontraron diferencias entre el grupo que hizo ERC y el que no presentó esta complicación.

Tabla 2: Desenlaces renales

Característica	Pacientes sobrevivientes (n = 79)	Pacientes que no progresaron a ERC (n = 52)	Pacientes que Progresaron a ERC (n = 27)	Valor p
Dosis prescrita en mg/kg, (RIC)	4 (3-5)	4 (3-5)	5 (3-5)	0.305
Dosis mayor a 5 gr (%)	31 (39)	13 (25)	18 (67)	< 0.001
Uso de vancomicina, n (%)	40 (51)	23 (44)	17 (63)	0.15
Uso de vasopresores, n (%)	9 (11)	4 (8)	5 (19)	0.26
Uso de aminoglucósidos, n (%)	26 (33)	15 (29)	11 (41)	0.32
Uso de contraste IV, n (%)	28 (35)	17 (33)	11 (41)	0.62
Uso de diuréticos, n (%)	26 (33)	13 (25)	13 (48)	0.46
LRA durante el tratamiento, n (%)	29 (37)	7 (14)	22 (82)	< 0.001
TFGe final, ml/min/1.73m ² (RIC)	103 (65 - 133)	110 (87 - 155)	55 (49 - 78)	< 0.001
Tiempo al desenlace, años (RIC)	0.8 (.21 - 1.7)	0.8 (.21-1.7)	0.5 (.21-1.6)	0.749

DE: desviación estándar. RIC: rangos intercuantiles.

Respecto a la gravedad de la LRA en la muestra, se documentó una LRA leve en 28 pacientes durante el tratamiento con colistina, un paciente necesitó hemodiálisis y 22 de estos progresaron a ERC, es decir, el 75% de los casos con LRA no recuperaron la función renal. En la figura 3, se muestra el momento del diagnóstico de ERC dividido en los pacientes que presentaron LRA durante el tratamiento y aquellos en los que no se detectó LRA pero que durante el seguimiento se cumplió la definición de ERC. La mediana de seguimiento para establecer el diagnóstico de ERC en los pacientes con LRA fue menor de 12 meses (mediana de seguimiento para el evento de LRA 0.54 años con un IC 95% de 0.1 a 0.9).

Figura 2. Tiempo después de la exposición a colistina y la ocurrencia de ERC según criterios (TFGe <60 mL/min/1.73m² por más de 3 meses y/o la presencia de proteinuria).

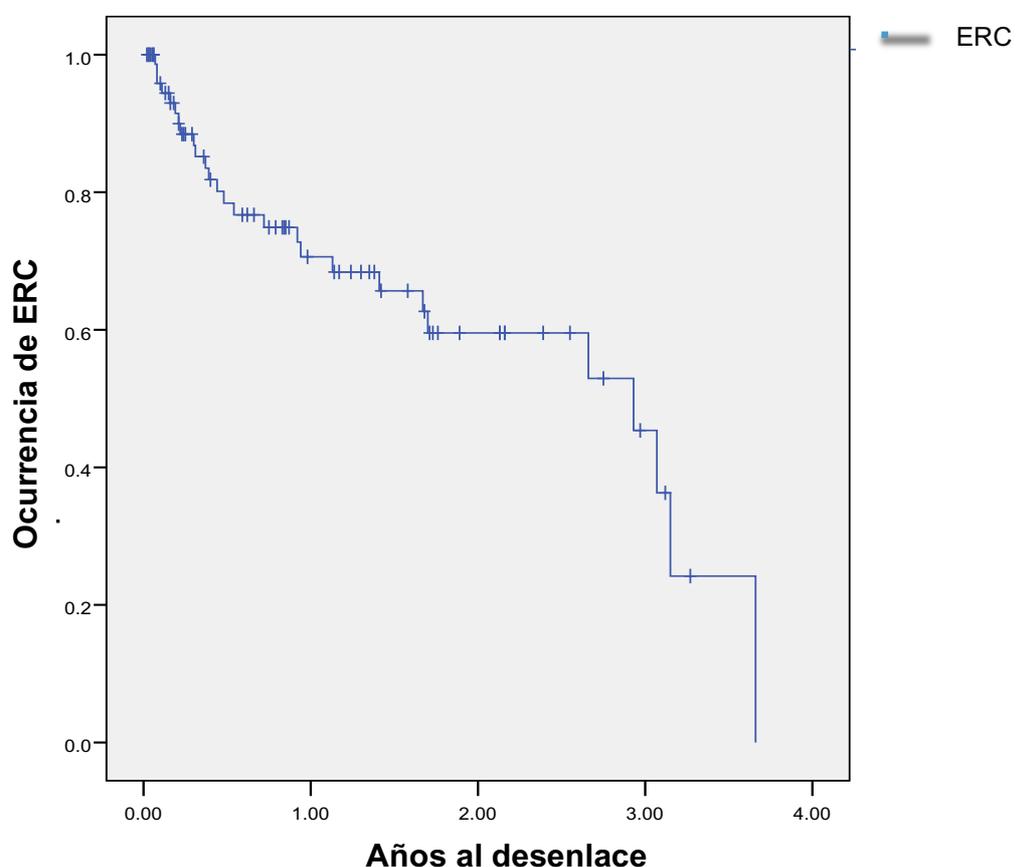
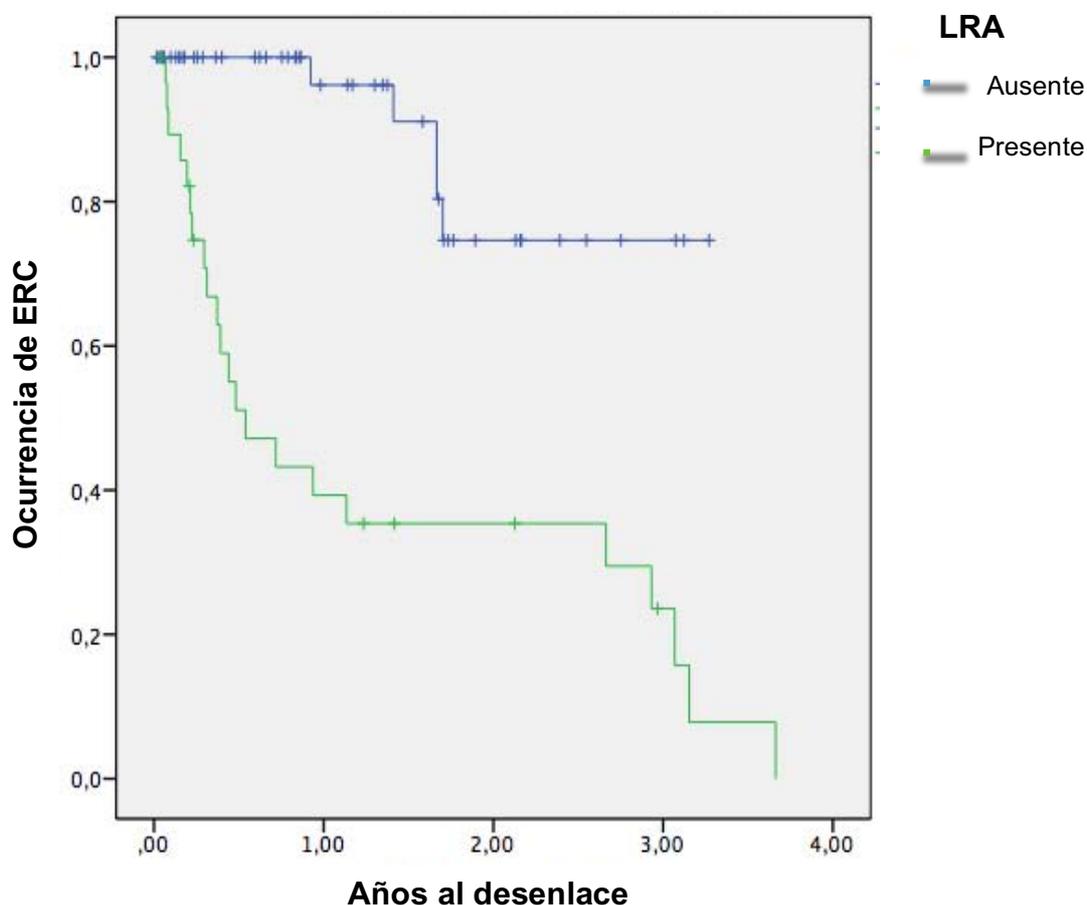


Figura 3. Tiempo después de la exposición a colistina y la ocurrencia de ERC de acuerdo a la presencia de LRA.



Cinco pacientes presentaron ERC sin haberse documentado LRA posterior al uso de colistina. Este grupo de sujetos tenía una mediana de 30 años, con una mediana de creatinina sérica de 0.6 mg/dl (RIC 0.6 - 0.8) al inicio del tratamiento, y un IMC promedio de 22 kg/m². Todos los pacientes de este subgrupo presentaron albuminuria en una recolección de orina de 24 horas y/o en spot de orina, con una media de 156 mg/24h horas, en los primeros seis meses de seguimiento (tiempo variable). La mediana de creatinina sérica al final del seguimiento en este grupo fue de 0.99 mg/dL con una TFGe mediana de 51

mL/min/1.73m² (RIC 23 - 55). De estos 5 casos, en uno se demostró la presencia de nefropatía lúpica como responsable de la enfermedad renal crónica, sin embargo se decidió no excluirlo del análisis ya que consideramos plausible que la exposición a colistina haya fungido como un factor de riesgo para este desenlace.

B. Predictores de enfermedad renal crónica.

Se realizó un análisis de regresión logística univariado y multivariado para identificar aquellos factores independientemente asociados al desarrollo de ERC. En la tabla 3 se muestran los tres factores que fueron adaptados al mejor modelo, el cual tuvo una r^2 de 0.47. Los predictores independientes de progresión a ERC asociada al tratamiento con colistina, en un análisis de regresión logística multivariado, fueron: LRA (RM 27; Intervalo de confianza del 95% (IC):11-98], dosis total de colistina > 5 gr. (RM: 17.0; IC 95%: 5 a 149,0) y la edad (OR: 1.03; IC 95%: 0.99 a 1,08). Esto se ejemplifica en las Figuras 4-6.

Tabla 3. Variables asociadas al riesgo de ERC con el uso de colistina (análisis de regresión logística multivariado)

	RM	IC 95% EXP (RM)	
		Inferior	Superior
Sexo	-.20	.785	.785
Edad	2.79	0.99	1.08
LRA	3.31	11.0	98.0
Dosis > a 5gr	.033	5.0	149.0
Constante	-4.93	.001	.001

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio nos muestran que aproximadamente un tercio de los sobrevivientes de infecciones por bacterias MDR tratados con colistina IV desarrollaron ERC a mediano plazo. Encontramos que los principales

factores de riesgo independientes para este desenlace fueron: haber desarrollado una LRA durante el tratamiento, una dosis acumulada de colistina mayor a 5 gr y una mayor edad.

La mortalidad intrahospitalaria de la cohorte fue del 40% a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento con colistina, en virtud de la gravedad de las infecciones por gérmenes MDR. Un poco más de la mitad de estos sujetos a su vez presentaron LRA, sin embargo no podemos atribuir la alta mortalidad a este hecho exclusivamente, por ende éstos casos no formaron parte del análisis. Consideramos que en estos casos que fallecieron tempranamente, la LRA fue reflejo de la gravedad de la infección y su condición clínica crítica.

Este hallazgo contrasta con lo reportado previamente por el grupo de Falagas et al. en una de las cohortes más grandes realizadas. Ellos informaron una nefrotoxicidad por colistina del 10% y consideraron que la terapia con colistina era segura y eficaz⁶. En parte esta discrepancia se puede explicar por las distintas definiciones de LRA o nefrotoxicidad utilizadas, ya que dicho estudio fue realizado en una época previa a la estandarización y generalización de la definición de LRA.

En nuestro estudio la mayoría de las LRA documentadas fueron leves, sin embargo se asociaron fuertemente al desarrollo ulterior de ERC, en una mediana de seguimiento de 6 meses. Un hecho que vale la pena mencionar es que la incidencia de LRA fue similar en pacientes hospitalizados en los pisos de hospitalización que los hospitalizados en la UTI, lo que sugiere un papel nefrotóxico de este fármaco independiente a la gravedad de la infección.

Es relevante que una dosis acumulada de 5 g de colistina es un factor independiente para el desarrollo de ERC. Esto contrasta con lo publicado por Kim quién reportó una dosis acumulada de 2.25 gramos aumenta el riesgo de nefrotoxicidad¹⁶. Pogue publicó que una dosis mayor de 5mg/kg/día como un factor de riesgo para nefrotoxicidad²⁰. Sin embargo, cuando analizamos la dosis diaria de colistina ajustada por peso real, peso ideal o superficie corporal no encontramos esta asociación. Tampoco al examinar si las dosis estaban repartidas o eran únicas.

Estos datos apoyan la teoría de la acumulación de la colistina en el tejido renal, propuesta por Suzuki y cols¹¹, relacionada directamente al tiempo de exposición al fármaco como un factor de riesgo a considerar. En concordancia con este hallazgo, Hartzell y Doshi a su vez también reportaron que el tiempo de exposición a la colistina es un factor para el desarrollo de LRA^{17,19}. Al contrario de lo publicado por Falagas y cols. en 2005, quienes no reportaron nefrotoxicidad en pacientes tratados con colistina IV por 2 semanas³⁵.

En el subgrupo de pacientes que desarrollaron ERC sin antecedente de una LRA, no podemos asegurar que entre el periodo de hospitalización estudiado y el desenlace final no hayan existido nuevos eventos de LRA. Asimismo, entre los pacientes con LRA no podemos asegurar que en el mismo periodo de tiempo hayan tenido más insultos a la función renal.

La muestra poblacional estudiada presentaba algunas características que nos limitan poder generalizar estos resultados, principalmente el bajo índice de comorbilidades de los sujetos estudiados. Inferimos que probablemente los

sujetos con mayor morbilidad fallecieron antes poder alcanzar el desenlace de ERC.

Los factores de riesgo clásicos para LRA como el DM2, HAS, uso concomitante de nefrotóxicos (vacomicna, AINE, IECA, ARA2, radiocontraste), hipoalbuminemia y otras alteraciones en los estudios de laboratorio, no fueron diferentes en los grupos estudiados y no se asociaron con el desenlace estudiado. A diferencia de lo publicado por Doshi y otros autores quienes reportaron una asociación de LRA con HAS, radiocontraste y el uso simultáneo de nefrotóxicos^{16,19,21,23}. Es probable que la alta letalidad observada en esta cohorte disminuya las asociaciones observadas de varios factores de riesgo tradicionalmente asociados a la ERC.

Es preocupante la elevada frecuencia de ERC, dada la creciente incidencia de infecciones por bacterias MDR, la ausencia de un tratamiento con un mejor perfil de seguridad y el envejecimiento de nuestra población. En tanto no contemos con una terapia antimicrobiana más efectiva y segura, es recomendable mantener una vigilancia estrecha de los pacientes expuestos a este fármaco, máxime si presentan los factores de riesgo descritos en este trabajo, así como otros previamente publicados. Dicha vigilancia no debe de limitarse al ambiente intrahospitalario ya que estos pacientes están en riesgo de desarrollar ERC en un mediano plazo. El especialista en nefrología debe ser parte activa en el manejo multidisciplinario de los pacientes críticamente enfermos con factores de riesgo importantes para LRA y ERC por las implicaciones en el pronóstico en los sobrevivientes de estas complicaciones.

Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio que describe una asociación entre el uso de colistina para el tratamiento de

infecciones por bacterias MDR y el desarrollo ulterior de ERC a mediano plazo. Consideramos que es una valiosa contribución a la evidencia creciente que muestra la asociación de la LRA con el desarrollo ulterior de ERC. Los pacientes expuestos a colistina deben ser monitorizados estrechamente máxime si son adultos mayores, si se alcanza una dosis acumulada superior a 5 gr. o si se identifica LRA durante su tratamiento.

Las principales debilidades de este estudio son inherentes al condiciones diseño retrospectivo; por lo que no podemos establecer una relación causal entre las variables estudiadas y el desenlace final. Sería deseable contar con controles pareados no expuestos a colistina para dar a este estudio mayor poder metodológico y estadístico. Sin embargo, es la cohorte más grande reportada de sujetos sobrevivientes de una infección por bacterias MDR tratados con colistina intravenosa, con un seguimiento mayor a 1 año y una adecuada identificación de los factores de riesgo para desarrollar a mediano plazo ERC en esta población.

Figura 4. Diferencias de edad entre grupos.

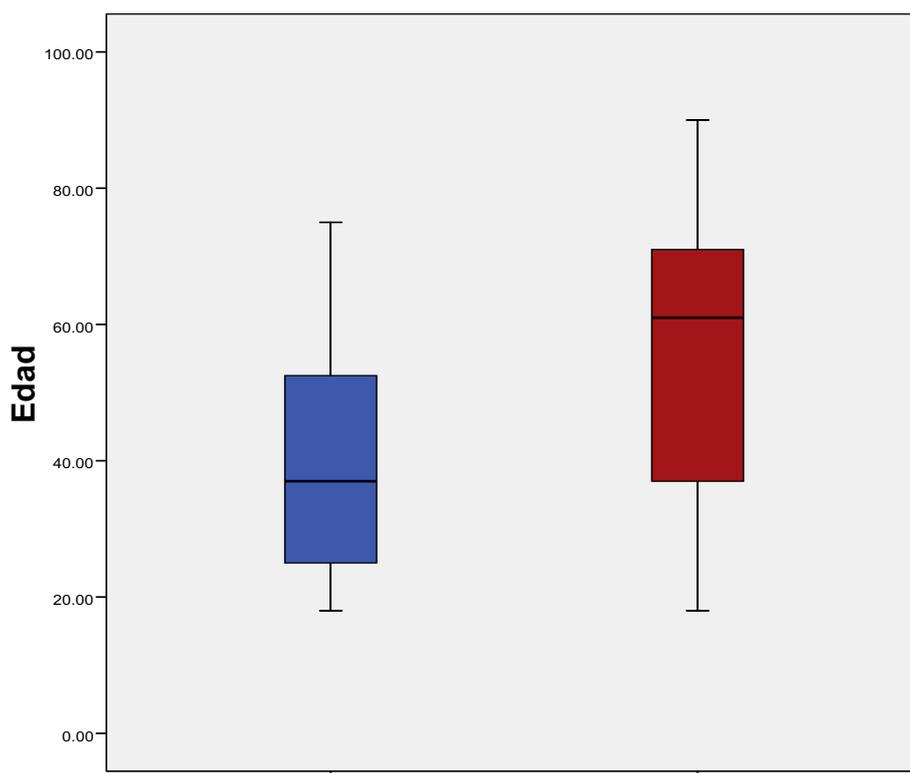


Figura 5. Diferencias de dosis acumulada

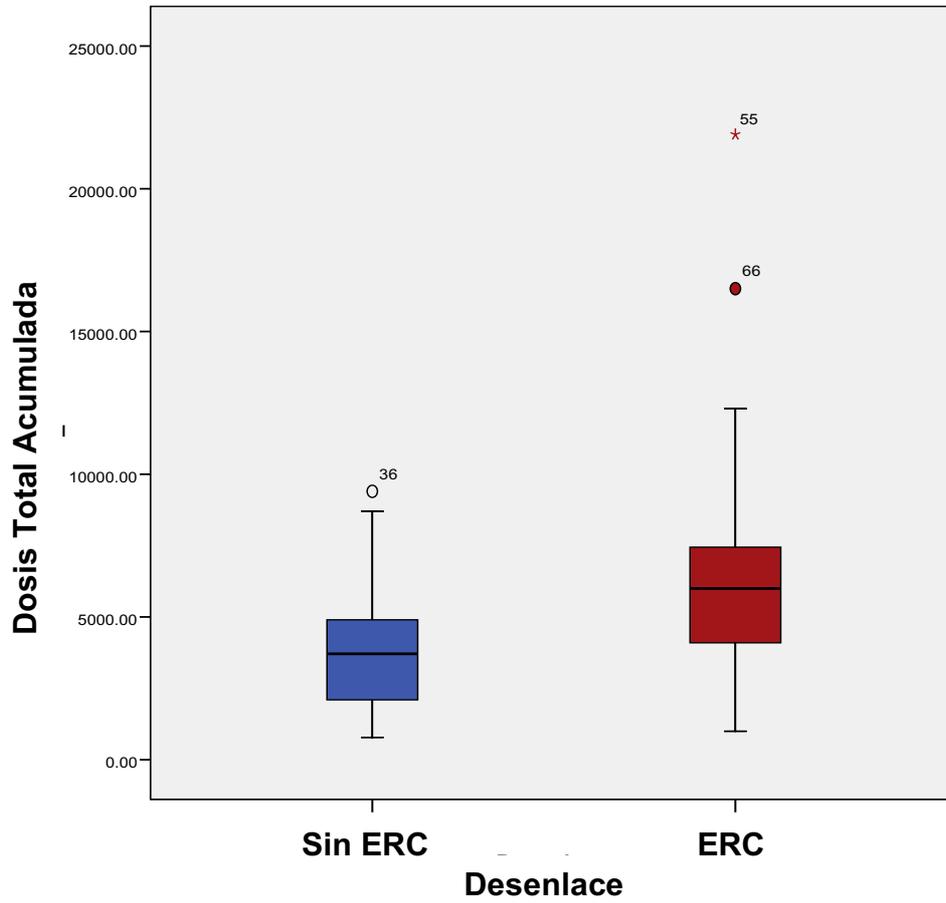
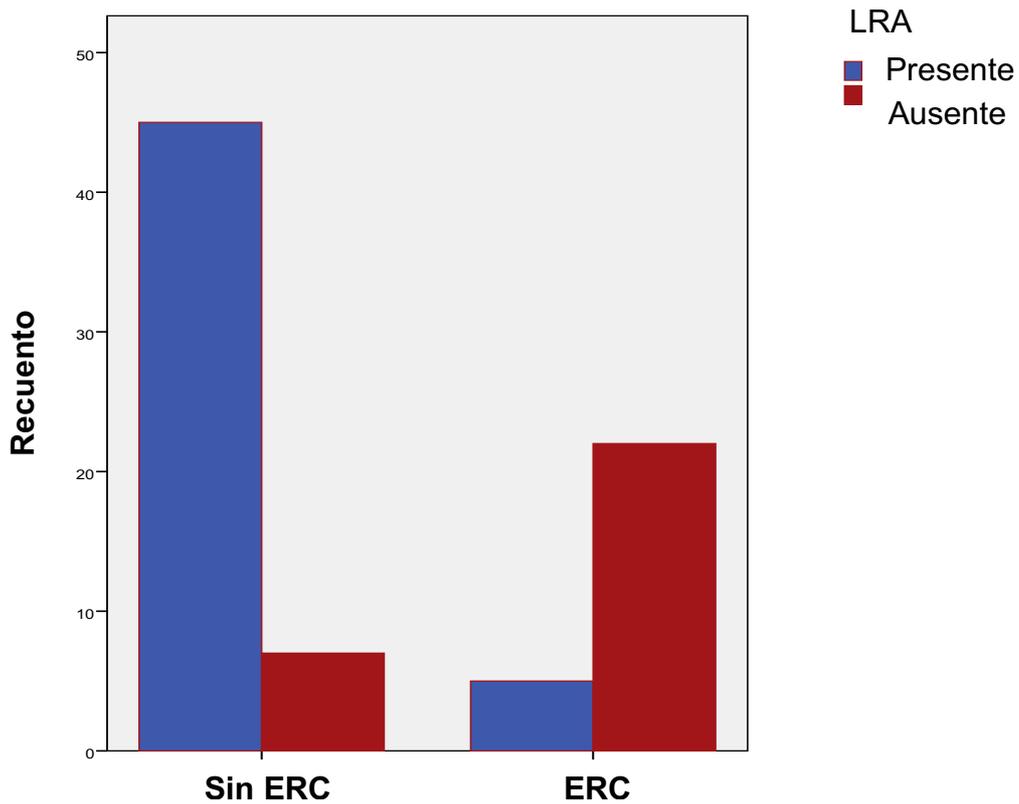


Figura 6. Ocurrencia de ERC en el grupo expuesto a colistina que presentó LRA durante la hospitalización comparado con aquellos en los que no se detectó LRA.



CONCLUSIONES

Existe una asociación entre el tratamiento de infecciones por bacterias gram negativas con colistina IV y el desarrollo de LRA que conduce posteriormente a ERC. Los factores de riesgo de esta asociación fueron en primera instancia y con mayor peso la ocurrencia de LRA durante el tratamiento, seguido de la dosis total > 5gr y finalmente tener una mayor edad. Los pacientes expuestos a colistina por periodos prolongados, deben tener un seguimiento ulterior estrecho no limitado al periodo intrahospitalario. Esto es especialmente importante para los pacientes que han recibido una dosis mayor de 5 gramos de colistina a lo largo de varios días y aquellos que presentaron LRA durante el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest* 2001;119(2 Suppl):397S–404S.
2. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1333–41.
3. Ryan KJ, Schainuck LI, Hickman RO, Striker GE. Colistimethate toxicity: report of a fatal case in a previously healthy child. *JAMA* 1969;207: 2099–101.
4. Randall RE, Bridi GS, Setter JG, Brackett NC. Recovery from colistimethate nephrotoxicity. *Ann Intern Med* 1970; 73:491–2.
5. Rice DJ, Graham DI. Effects of large doses of colistin sulphomethaten sodium on renal function. *British Medical Journal* 1970; 4: 525-527.
6. Falagas M, Rafailidis P, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *International journal of antimicrobial agents* 2010;35(2):194–9.
7. Justo J, Bosso J. Adverse Reactions Associated with Systemic Polymyxin Therapy. *Pharmacotherapy* 2015;35(1):28–33.
8. Kassamali Z, Rotschafer J, Jones R, Prince R, Danziger L. Polymyxins: wisdom does not always come with age. *Clin Infect Dis* 2013;57(6):877–83.
9. Bergen P, Landersdorfer C, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of “old” polymyxins: what is new? *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012;74(3):213–23.

10. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated? *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57(8):3463–9.
11. Suzuki T, Yamaguchi H, Ogura J, Kobayashi M, Yamada T, Iseki K. Megalin Contributes to Kidney Accumulation and Nephrotoxicity of Colistin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013;57(12):6319-6324.
12. Yousef J, Chen G, Hill P, Nation R, Li J. Melatonin attenuates colistin-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(9):4044
13. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P, workgroup A. 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 (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8(4):R204–R212
14. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1300–3.
15. Tuon FF, Rigatto MH, Cesar K Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL; Zavascki AP. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014; 43(4): 349-352.
16. Kim J, Lee K-H, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *International journal of antimicrobial agents* 2009;34(5):434–8

17. Hartzell J, Neff R, Ake J, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48(12):1724–8.
18. Deryke C, Crawford A, Uddin N, Wallace M. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54(10):4503–5.
19. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2011;31(12):1257–64
20. Pogue J, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;53(9):879–84.
21. Gauthier T, Wolowich W, Reddy A, Cano E, Abbo L, Smith L. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56(5):2392–6.
22. Sorlí L, Luque S, Grau S, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC infectious diseases* 2013;13:380.
23. Collins J, Haynes K, Gallagher J. Emergent Renal Dysfunction with Colistin Pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2013;33(8) 812-6
24. Rocco M, Montini L, Alessandri E, et al. 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. *Crit Care* 2013;17(4):R174.
25. Balkan I, Dogan M, Durdu B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. *Scand J Infect Dis* 2014;
26. Rigatto M, Behle T, Falci D, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015;70(5):1552-1557.
27. Chawla L, Kimmel P. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82(5):516–24.
28. Bucaloiu I, Kirchner H, Norfolk E, Hartle J, Perkins R. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2011;81(5):477–85.
29. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:223-8.
30. Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1135-42.
31. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1361-9.
32. Chawla L, Eggers P, Star R, Kimmel P. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2014;371(1):58-66.

33. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41(6):848–54.
34. Rifkin D, Coca S, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 2012;23(6):9
35. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis* 2005; 5:1

ANEXOS

Anexo1. Características de los sujetos tratados con colistina según la presencia o no de LRA.

	Total n=133	LRA asociada al uso de colistina n=67	Uso de colistina sin LRA N=66	P
Edad, años	52 (30-64)	62 (24-53)	36 (49-73)	<0.001
Hombre, (%)	67 (50)	35 (52)	32 (49)	0.67
Diabetes mellitus, %	22 (16)	5 (8)	17 (26)	0.004⁺
Hipertensión, %	29 (22)	7 (10)	22 (33)	0.001
Creatinina basal, mg/dL	0.6 (0.5- 0.7)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.7)	0.49
LRA en las 8 semanas previas, %	42 (32)	23 (35)	19 (28)	0.42
Proteinuria (>3 g/gr uCr),%	8 (7)	1 (6)	7 (11)	0.028
SOFA, pts	5 (3-7)	6 (4-8)	4 (2-6)	0.004
Balace hídrico total previo LRA, L	6.6 (1.6- 17)	6.7 (1.6-17)	-	
Días de exposición a colistina ^{***} , días	8 (5-15)	5 (3-12)	13 (7-18)	<0.001
Dosis prescrita de colistina, mg/kg	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	0.44
Dosis total de colistina, días	14 (8-20)	14.5 (10-21)	13 (7-18)	0.07
Dosis total de colistina	3.9 (2.1- 5.8)	4.2 (2.5-6.2)	3.5 (1.8-5.4)	0.09
Dosis de colistina previa a LRA o censura ^{***} , gr	2.4 (1.2- 4.7)	1.5 (0.9-2.9)	3.5 (1.8-5.4)	<0.001

Dosis total de colistina ajusta por peso previo a la LRA o censura ***, mg/kg	35 (18-64)	23 (11-45)	47 (26-86)	<0.001
Uso simultaneo de vancomicina, %	80 (60)	34 (51)	46 (70)	0.026
Uso simultaneo denorepinefrina, n	30 (23)	21 (32)	9 (13)	0.011
Muerte, n	52 (38%)	37 (56%)	15 (22%)	>0.001
ERC, n	35 (26%)	-	-	-

- DE o RIC o % **En pacientes con LRA, días de uso de colistina hasta el Dx de LRA, + Prueba exacta de Fisher.

Anexo 2. Hoja de Recolección de variables

Hoja de Recolección Protocolo de LRA/Colistina

Folio: _____ Registro: _____ Iniciales: _____

F. nac: _____ Sexo: M F Cr. Basal: _____

Talla: _____ Peso: _____

Comorbilidades y factores de riesgo para LRA:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> DM2. | <input type="checkbox"/> Cirrosis hepática, CHILD _____ |
| <input type="checkbox"/> HAS. | <input type="checkbox"/> LRA previa a colistina, G _____ (Hospitalización) |
| <input type="checkbox"/> ERC. | <input type="checkbox"/> ICC agudizada (dx Hospitalización ECO o BNP) |
| <input type="checkbox"/> Infección por VIH. | <input type="checkbox"/> Neoplasias: _____ |
| <input type="checkbox"/> Lupus | <input type="checkbox"/> Proteinuria, > 300mg/g o +++ en EGO |
| | <input type="checkbox"/> Otro: _____ |

Características iniciales

APACHE: _____ SOFA: _____

F. de Inicio de Colis: _____

Cr al inicio de Colis: _____

Diuresis 24h previas: _____

F. de suspensión Colis: _____

Dosis promedio diaria (hasta LRA): _____

Ajuste de dosis por LRA (disminución \geq 25%).

Si No Se encontraba en HD? Si No

Infección:

- Neumonía.
- Sepsis Abdominal.
- Infección de vías urinarias.
- Infección de Tejidos blandos.
- Neuroinfección
- Bacteremia
- Otra: _____

Germen aislado: _____

Antibióticos y nefrotóxicos 7d previos LRA:

- Vancomicina.
- Aminoglicosidos.
- Anfotericina B
- AINE(2 o más días consecutivos)
- Contraste IV (7 días previos).
- Diuréticos.
- IECA

Parámetro hemodinámicos 7d previos LRA:

Requirió vasopresor: Si No

Hipotensión > 6hrs: Si No

BNP: _____

Balance total (previo LRA): _____

Tipo de soluciones usadas:

- | | |
|----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> SS 0.9% | <input type="checkbox"/> SS 0.45% |
| <input type="checkbox"/> SH | <input type="checkbox"/> Albúmina (\geq .5g/kg/d) |

Sitio del internamiento:

UTI Piso