

Alba Leonor*
Espinosa Rogelio**
Castro Luis***
Reyes Emilio*

Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes infectados, tratados con colistimetato

Incidence of nephrotoxicity in patients infected, treated with colistimethate

Fecha de aceptación: febrero 2013

Resumen

INTRODUCCIÓN. La emergencia de bacterias Gram negativas multirresistentes ha llevado a la administración de colistimetato como terapia de "último recurso". La incidencia de falla renal sigue siendo la limitante en el uso de este fármaco.

OBJETIVO. Determinar la incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con colistimetato.

MATERIAL Y MÉTODO. Estudio retrospectivo, con pacientes mayores de 18 años de edad que recibieron colistimetato durante un periodo mayor a 72 horas, en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos (PEMEX). La falla renal aguda se definió conforme a los criterios de la escala de RIFLE.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se complementó por medio del programa SPSS, versión 12.0.1 (SPSS). Prueba exacta de Fisher y Test Rank-Sum de Wilcoxon para determinar diferencias entre los pacientes con y sin evidencia de falla renal aguda. La $P < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

RESULTADOS. Se incluyeron 22 pacientes. La media de creatinina basal fue de 0.80 mg/dl, la media de creatinina máxima alcanzada fue de 2.09 mg/dl (P de 0.0002). De los pacientes mencionados, 12 cumplieron criterios de falla renal aguda (54.5%), de los cuales cinco cursaron con estadio R (22%), dos con estadio I (9%) y cinco con estadio F (22%) de RIFLE. A las seis semanas, la media de creatinina fue 1.2 mg/dl ($p=0.018$).

CONCLUSIONES. Según los criterios de RIFLE, 54% de los pacientes desarrollaron algún grado de falla renal aguda, sin documentarse desarrollo de falla renal terminal atribuible al tratamiento con colistimetato, lo que obliga a vigilancia estricta de función renal durante el tratamiento con este fármaco.

Palabras clave: colistimetato, polimixina, falla renal aguda, nefrotoxicidad.

Abstract

BACKGROUND. The emergence of Gram-negative bacteria resistant to multiple antibiotics has led to the new administration of colistimethate therapy as a "last resort." The incidence of renal failure is still the limiting factor in the use of this drug.

OBJECTIVE. To determine the incidence of acute renal failure in patients treated with colistimethate.

MATERIAL AND METHOD. Retrospective, with patients older than 18 years of age, who received colistimethate for a period greater than 72 hours, in the North Central Hospital of PEMEX. Acute renal failure was defined according to the RIFLE criteria.

STATISTICAL ANALYSIS. It was complemented by the SPSS version 12.0.1 (SPSS). Fisher exact test and Wilcoxon Rank-Sum Test to determine differences between patients with and without evidence of acute renal failure. The $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS. 22 patients were included in total. Mean baseline creatinine was 0.80 mg/dl, creatinine half maximum was reached from 2.09 mg/dl (P 0.0002). 12 patients met the criteria for acute renal failure (54.5%), of which 5 were enrolled with stage A (22%), 2 with stage I (9%), and 5 with stage C (22%) of the RIFLE scale. At six weeks, the mean creatinine was 1.2 mg/dl ($p = 0.018$).

CONCLUSIONS. According to the RIFLE criteria, 54% of patients developed acute renal failure of some degree, without documented development of terminal renal failure attributed to treatment with colistimethate, which requires close monitoring of renal function during treatment with this drug.

Keywords: Colistimethate, polymyxin, acute renal failure, nephrotoxicity.

*Servicio de Medicina Interna Hospital Central Norte.
**Director Médico Hospital Central Sur.
***Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Norte Petróleos Mexicanos.

Correspondencia:
Dr. Rogelio Espinoza Lopez,
Hospital Central Sur Petróleos Mexicanos.
Dirección electrónica: rogelio.espinosa@pemex.com

Introducción

Durante los últimos años, la emergencia de bacterias Gram negativas resistentes a la mayoría de los antibióticos disponibles en el nivel mundial ha llevado a la nueva administración de polimixinas B y E como terapia de "último recurso" en pacientes críticamente enfermos.¹ La incidencia de infecciones causadas por patógenos Gram negativos multi-fármaco-resistentes se ha incrementado de manera 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.^{2,3} Por esta razón, antibióticos antiguos como la polimixina E (colistina/colistimetato) o la polimixina B han sido nuevamente aplicados. Se han publicado múltiples artículos en cuanto al éxito del uso de la colistina o polimixina B contra infecciones causadas por agentes multi-fármaco-resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*.^{4,5,6}

El colistimetato, fármaco del grupo de las polimixinas, fue, en las décadas de 1950 y 1960, un fármaco de uso común, el cual se discontinuó en la década de 1970 secundario a alta incidencia de nefrotoxicidad. Con el advenimiento de nuevos fármacos antipseudomonas, los aminoglucósidos, fue cayendo en desuso hasta el año 2000, en el que las nuevas cepas de gérmenes Gram negativos, entre ellos la *Pseudomonas aeruginosa*, con alta resistencia a los fármacos de uso habitual, han obligado a la reintroducción de colistimetato. Sin embargo, la incidencia de falla renal sigue siendo una importante limitante de inicio con este fármaco.^{7,8,9}

Material y método

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

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

Proceso de revisión. Se realizó la recolección de datos, incluyendo la indicación para el uso de colistimetato, la dosis total acumulada en miligramos y la duración del tratamiento en días. Se calculó la filtración glomerular por medio

de la ecuación de Cockcroft-Gault: $(1.23 \times \text{peso} \times (140 - \text{edad})) / \text{creatinina sérica}$ (multiplicado por 0.85 en mujeres). Durante el tratamiento, se monitorizó el nivel de creatinina sérica. Se recolectaron los niveles de creatinina basales, así como el nivel de creatinina máximo alcanzado durante el tratamiento con colistimetato y el nivel de creatinina a las seis semanas (+/- una semana), posterior al término del tratamiento con colistimetato.

Definición de variables. La falla renal aguda se definió conforme a los criterios de RIFLE, el cual define falla renal aguda como un incremento de la creatinina sérica superior a 50% de la basal en un periodo menor a siete días (véase el cuadro 1).

Cuadro 1
Definición de los criterios de RIFLE

Estadio de RIFLE	Incremento en creatinina sérica
Risk (riesgo)	>50%
Injury (daño)	>100%
Failure (falla)	>200%
Loss (pérdida)	Necesidad de terapia de sustitución renal mayor a 4 semanas.
End stage (estadio terminal)	Necesidad de terapia de sustitución renal mayor a 3 meses.

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

Resultados

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

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

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

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

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

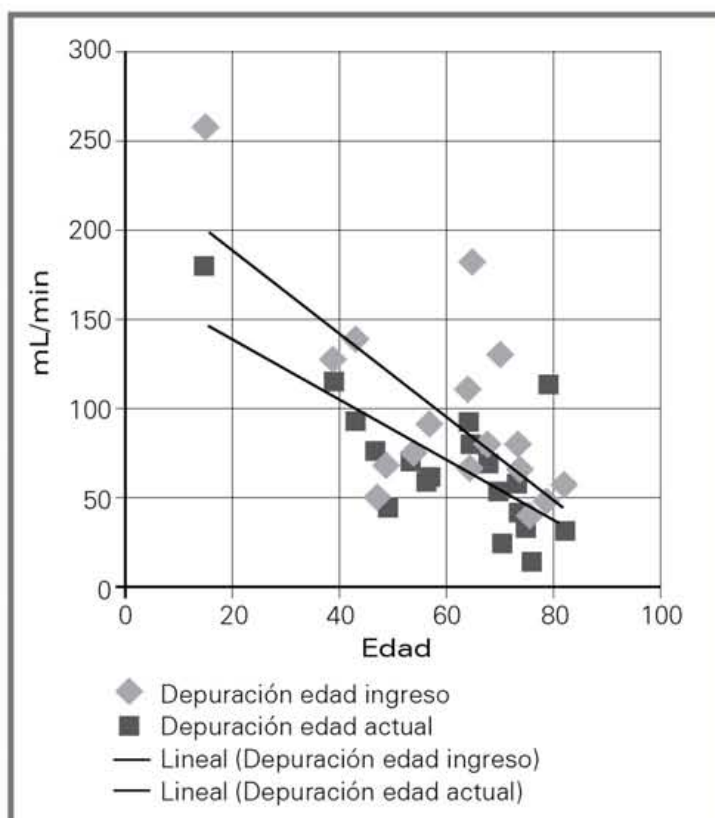
De los 22 pacientes estudiados, 12 cumplieron criterios de falla renal aguda (54.5%). De éstos, cinco cursaron con estadio R (22%), dos con estadio I (9%) y cinco con estadio F (22%) de RIFLE.

En el análisis de la dosis acumulada durante el tratamiento con colistimetato, se encontró una P entre creatinina de ingreso vs creatinina actual de 0.22 en la dosis acumulada de hasta 850 mg, con dosis de 851 a 1 575 mg con una P de 0.05, en dosis de 1576 a 2850 mg, P de 0.005, dosis superiores (de 2 850 a 4 650) P de 0.17.

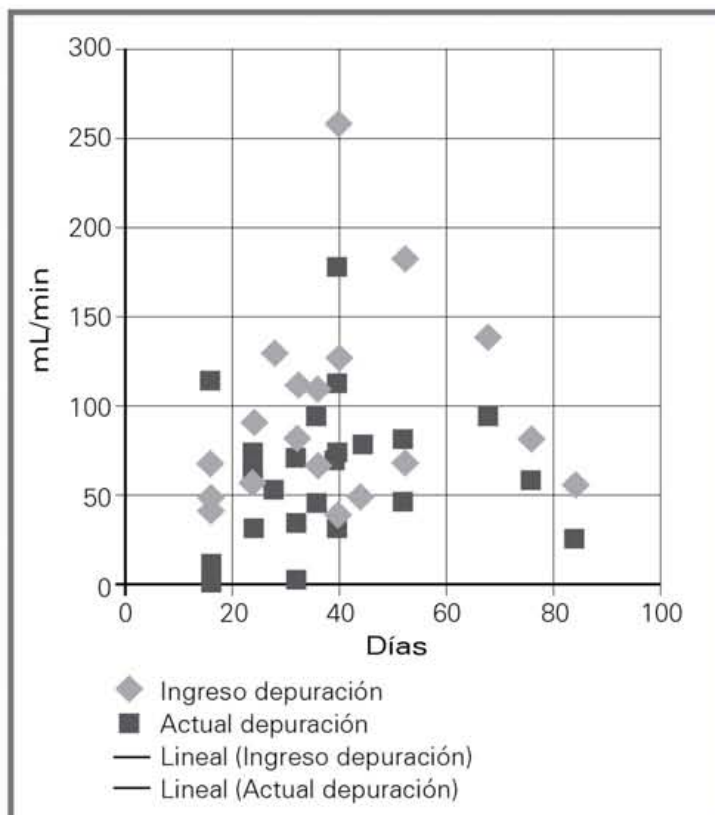
En el análisis de cambios en la depuración de creatinina según el sexo, se halló una depuración de creatinina promedio en hombres al ingreso de 100.07 ml/min, con una depuración de creatinina actual de 93 ml/min (P de 0.033). En relación al sexo femenino, con una depuración de creatinina al ingreso promedio de 76 ml/min y una depuración de creatinina actual de 54.5 ml/min (P de 0.052). En relación a la edad, se encontró que, a la edad promedio de 51 años, los pacientes cursaban con una creatinina de ingreso de 0.71 mg/dl, con una elevación de creatinina actual de 0.81 mg/dl, con una P de 0.057. En pacientes con edad promedio de 73 años, se halló una creatinina de ingreso de 0.93 mg/dl y actual de 1.65 mg/dl, P de 0.038, concluyéndose elevación de riesgo de progresión de falla renal en pacientes de mayor edad (gráfica 1).

En relación a la duración del tratamiento con colistimetato, se encontró una disminución de la depuración de creatinina de ingreso vs actual de 75.91 ml/min vs 67.5 ml/min, con una P de 0.103. Con tratamiento llevado durante 10 a 21 días, se encontró un cambio en la depuración de creatinina de ingreso vs actual de 107.4 ml/min vs 76.9 ml/min, con P de 0.015, concluyendo elevación del riesgo de progresión de falla renal a mayor duración del tratamiento (gráfica 2).

Grafica 1
Relación entre edad y cambio en la depuración de creatinina al término de la terapia



Grafica 2
Relación entre días de tratamiento y cambios en la depuración de creatinina



Discusión

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

Los estudios recientes han usado distintas terminologías para definir la nefrotoxicidad y se han reportado resultados diversos, con rangos de nefrotoxicidad de 7.4% a 31%.^{11,12,13} Esta variabilidad puede ser un reflejo de la falta de unificación en las variables para definir la falla renal aguda. El uso de los criterios de RIFLE en estudios futuros, para valorar la nefrotoxicidad con colistimetato, permitirá realizar estimaciones más acertadas y con mayor probabilidad de comparación entre dichos estudios.

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

Los estadios de RIFLE en los pacientes estudiados (5R, 2I y 5F), sin haber encontrado casos de desarrollo a estadio renal terminal, sugieren que el uso de este fármaco debe ser meticulosamente indicado para pacientes con infecciones susceptibles. También sugieren la necesidad de establecer como prioridad la selección de los pacientes

a quienes se administrará este fármaco con base en cultivos y susceptibilidad, y valorando el riesgo-beneficio.

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

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

Múltiples estudios han confirmado la seguridad y eficacia del colistimetato intravenoso, apoyando su uso como tratamiento de infecciones causadas por organismos multi-fármaco-resistentes Gram negativos.¹⁴ Ante la ausencia de nuevos fármacos con acción contra Gram negativos, el colistimetato se ha convertido en la última opción terapéutica, especialmente para infecciones causadas por agentes multi-fármaco-resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*.¹⁵

Es importante seguir realizando estudios para valorar las medidas de nefroprotección de pacientes en tratamiento a base de polimixinas, debido al aumento constante de nuevas bacterias multi-fármaco-resistentes y a la emergente necesidad de usar fármacos como el colistimetato.

Referencias

1. Falagas ME, Kasiakou SK. "Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies". *Crit Care* 2006; 10: R27.
2. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, et al. "Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: A critical review". *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1206-1215.
3. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. "Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria". *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 11-25.
4. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, et al. "Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria". *J Infect* 2008; 56: 185-190.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. "Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group". *Crit Care* 2004; 8: R2004-R2012.
6. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikikkul V. "Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand". *Int J Infect Dis* 2007; 11: 402-406.
7. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. "The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature". *Clin Med Res* 2006; 4: 138-146.
8. Kwon, Eun Lee, Huh, et al. "Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistina treatment". *Int J of Antimicrobial Agents* 2010; 35: 473-477.
9. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. "Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center". *Clin Infect Dis* 2009; 48: 17724-17728.
10. Oliveira MS. "Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity". *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65(4): 431-434.
11. Montero M. "Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections". *Infection* 2009; 37(5): 461-465.
12. Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP, Roditakis G, Samonis G. "Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 596-599.
13. Kock-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. "Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy". *Ann Intern Med* 1970; 72: 857-868.
14. Tallgren LG, Liewendahl K, Kuhlbaeck B. "The therapeutic success and nephrotoxicity of colistin in acute and chronic nephropathies with impaired renal function". *Acta Med Scand* 1965; 177: 717-728.
15. Michalopoulos MD. "Colistin and Polymyxin B in Critical Care". *Crit Care Clin* 2008; 24(2): 377-391.
16. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. "The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature". *Clin Med Res* 2006; 4: 138-146.