



Correlación entre dosis acumulada de colistimetato intravenoso y nefrotoxicidad en pacientes hospitalizados

RESUMEN

Antecedentes: el incremento de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes y la ausencia de recursos terapéuticos han conducido a la prescripción de colistimetato de sodio en la práctica clínica, originalmente abandonado debido a su alta nefrotoxicidad. Los mecanismos de toxicidad renal no están esclarecidos, pero se considera que son dosis-dependientes.

Objetivo: establecer la relación existente entre la dosis acumulada de colistimetato y la nefrotoxicidad.

Material y método: estudio de cohorte retrospectiva de cuatro años, en el que se incluyeron 24 pacientes que recibieron colistimetato intravenoso por más de 72 horas en un hospital del Distrito Federal, para determinar la correlación entre la dosis acumulada de colistimetato y la nefrotoxicidad.

Resultados: once pacientes resultaron con nefrotoxicidad. La media de dosis acumulada en los pacientes con nefrotoxicidad fue de 2,700 vs 2,400 mg de los que no la tuvieron ($p=0.18$); la dosificación fue de 4.53 vs 3.61 mg/kg/día, $p=0.6$. Se identificó como predictor independiente de toxicidad renal el diagnóstico previo de diabetes mellitus.

Conclusiones: en esta cohorte retrospectiva, la incidencia de nefrotoxicidad se demostró en 11 de 24 pacientes tratados; sin embargo, no existe relación significativa entre dosis acumulada o dosis en mg/kg/día y nefrotoxicidad. El hallazgo más relevante fue el factor de riesgo independiente de nefrotoxicidad en pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus.

Palabras clave: colistimetato de sodio, nefrotoxicidad, dosis acumulada, diabetes mellitus, bacterias gramnegativas multirresistentes.

Dushan Meza-Oviedo¹
Yisel Meza-Oviedo¹
Ofelia Rosales-Del Real¹
Ciro Marco Vinicio Porras-Méndez¹
Isaac Morones-Esquivel¹
Triana Gabriela Salgado-Muñoz¹
Luis Javier Castro-D'Franchis²
Abraham Emilio Reyes-Jiménez²
José Óscar Terán-González²
Miguel Ángel Labastida-Bautista²
Leonor Alba-Rangel²
Perla Ríos-Villalba³
Alfredo Victoria-Moreno³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Departamento de Medicina Interna.

Hospital Central Norte, Petróleos Mexicanos, México, DF.

³ Especialista en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública, México, DF.

Correlation between accumulated dose of intravenous colistimethate and nephrotoxicity in hospitalized patients

ABSTRACT

Background: The increased infections due to multiresistant gram-negative bacteria and loss therapeutic resources have led to the use of

Recibido: 3 de noviembre 2014

Aceptado: 14 de febrero 2015

Correspondencia: Dr. Dushan Meza Oviedo
doctordushan@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Meza-Oviedo D, Meza-Oviedo Y, Rosales-Del Real O, Porras-Méndez CMV y col. Correlación entre dosis acumulada de colistimetato intravenoso y nefrotoxicidad en pacientes hospitalizados. Med Int Méx 2015;31:241-247.

colistimethate sodium in clinical practice, originally abandoned due to its high nephrotoxicity. The mechanisms of renal toxicity are not well understood but are believed to be dose-dependent.

Objective: To establish the relationship between the cumulative dose of colistimethate and nephrotoxicity.

Material and method: A retrospective cohort of four years including 24 patients who received intravenous colistimethate for more than 72 hours in a hospital in Mexico City to determine the correlation between cumulative dose of colistimethate and nephrotoxicity.

Results: Eleven patients developed nephrotoxicity. Mean cumulative dose in patients with nephrotoxicity was 2,400 mg-2,700 mg vs those who did not develop ($p=0.18$), the dosage was of 4.53 vs 3.61 mg/kg/day, $p=0.67$. Prior diagnosis of diabetes mellitus was an independent predictor for developing renal toxicity.

Conclusions: In this retrospective cohort study, the incidence of nephrotoxicity was demonstrated in 11 of 24 patients; however, there is no significant relationship between cumulative dose or dose-mg/kg/day and nephrotoxicity. The most significant finding was the independent risk factor for nephrotoxicity found in patients with previous diagnosis of diabetes mellitus.

Key words: sodium colistimethate, nephrotoxicity, cumulative dose, diabetes mellitus, gram-negative multiresistant bacteria.

ANTECEDENTES

Las polimixinas son una familia de antibióticos que se comercializaron en los decenios de 1950 y 1960, pero cayeron en desuso debido a su potencial efecto nefrotóxico, así como a la aparición de nuevos fármacos más seguros.

En la actualidad, las infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*¹ se han vuelto un problema en todo el mundo; por ello se ha reconsiderado la administración de colistimetato de sodio intravenoso como última alternativa en el tratamiento de estas infecciones, porque los fármacos tradicio-

nalmente administrados han perdido su eficacia contra estos gérmenes.

Los estudios más recientes tratan ahora de demostrar que el colistimetato de sodio es un fármaco eficaz que puede prescribirse con seguridad en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes.

A pesar de la larga historia de estos fármacos, aún no se cuenta con recomendaciones definitivas respecto a la administración más eficaz y menos tóxica posible. Se han descrito factores independientes que favorecerían el deterioro de la función renal, como ser de sexo masculino, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, pero



respecto a la dosificación no se dispone de más datos que los aportados por el fabricante. En estudios previos se ha postulado la relación directamente proporcional de la dosis acumulada de colistimetato con la toxicidad renal; todos ellos realizados fuera de México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectiva de cuatro años, en el que se estudiaron todos los pacientes adultos entre 18 y 99 años, hospitalizados en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos que recibieron tratamiento con colistimetato de sodio, de junio de 2011 a junio de 2014, con infección corroborada mediante cultivo por bacterias gramnegativas multirresistentes. Se identificó a los pacientes mediante la base de datos proporcionada por el departamento de farmacia. Se excluyó a los sujetos menores de 18 años, con tratamiento intravenoso menor a 72 horas, pacientes en tratamiento de reemplazo renal previo a la prescripción de colistimetato, con estado de hipovolemia, sepsis o cáncer; las pacientes embarazadas no se incluyeron, así como tampoco los sujetos con expedientes incompletos. La dosis de colistimetato de sodio recomendada para pacientes sin deterioro de la función renal es de 5 mg/kg/día o 150 mg cada 12 horas. La clasificación de AKI se utilizó para definir la nefrotoxicidad y evaluar la severidad del daño renal en cada paciente.

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

Las variables cuantitativas con distribución normal, probadas a su vez mediante contraste de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk, se examinaron mediante t de Student. Las variables cuantitativas con distribución diferente a la normal se examinaron utilizando la prueba

no paramétrica de Mann-Whitney; para las variables categóricas se utilizó la prueba de independencia de χ^2 .

Se examinaron las variables, dosis acumulada de colistimetato, creatinina máxima y creatinina al final del tratamiento mediante la prueba de correlación de Spearman, siguiendo el objetivo específico del estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes. Sus características se muestran en el Cuadro 1. La nefrotoxicidad definida con base en la clasificación AKIN ocurrió en 11 de 24 pacientes; de éstos, 2 de 11 pacientes tuvieron lesión renal aguda grado I, 3 de 11 pacientes tuvieron lesión renal aguda grado II, y 6 de 11 tuvieron lesión renal aguda grado III. Ningún paciente resultó con insuficiencia renal terminal ni requirió tratamiento de sustitución renal. La edad media de los pacientes con lesión renal aguda fue de 67 años.

El promedio de administración de colistimetato en los pacientes con lesión renal aguda fue de 4.53 mg/kg/día y en los pacientes sin lesión renal aguda fue de 3.61 mg/kg/día, con valor $p=0.12$.

La media de la concentración de creatinina sérica basal en los pacientes con lesión renal aguda fue de 0.72 mg/dL (± 0.28 , $n=11$) y en los pacientes sin lesión renal aguda fue de 0.83 mg/dL (± 0.27 , $n=13$, $p=0.37$).

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

La mediana de la dosis acumulada de colistimetato en los pacientes con lesión renal aguda fue de 2,700 mg ($iqr=1,500$, $n=11$) y de los

pacientes sin lesión renal aguda fue de 2,400 mg (iqr=1500, n=13, p=0.18).

La mediana de 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).

Con base en el análisis bivariado, los pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus

p=0.047 tuvieron riesgo incrementado de padecer nefrotoxicidad durante el tratamiento con colistimetato (Cuadro 1). De los individuos con lesión renal aguda, 9 fueron diabéticos y 2 no diabéticos.

DISCUSIÓN

Este estudio comunica los resultados obtenidos de una cohorte retrospectiva de pacientes que recibieron tratamiento con colistimetato

Cuadro 1. Análisis descriptivo de las variables independientes con referencia a la variable dependiente lesión renal aguda

	Sí n=11	No n=13	Valor de p según la prueba estadística
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	2,700 (1,500)	2,400 (1,500)	0.18
Depuración de creatinina	81 (39)	81.2 (65)	0.75
Otros nefrotóxicos	1 (1)	1 (2)	0.60
Variables categóricas			
Frecuencia			
Sexo			0.217
Masculino	4	9	
Femenino	7	4	
Diabetes mellitus 2			0.047
Diabético	9	5	
No diabético	2	8	
Hipertensión arterial sistémica			0.431
Hipertenso	5	8	
No hipertenso	6	5	
Germen aislado			0.620
<i>Acinetobacter</i>	0	2	
<i>E. coli</i>	5	6	
<i>Pseudomonas</i>	4	5	
<i>S. aureus</i>	1	0	
<i>S. coagulasa</i> negativo	1	0	



intravenoso por infecciones ocasionadas por bacterias gramnegativas multirresistentes durante un periodo de cuatro años. La incidencia de daño renal agudo asociado con la prescripción de colistimetato intravenoso se determinó al utilizar la clasificación AKIN; se encontró que 11 de 24 pacientes cumplieron con los criterios para el diagnóstico de daño renal agudo, lo que coincide con lo publicado por la mayor parte de los reportes más recientes, incluido uno a cargo de Pogue y colaboradores,² que reporta incidencia de 43% en el estudio realizado en el centro médico de Detroit.

El peso promedio fue de 69 kilogramos, que se midió para calcular la dosis de colistimetato por kilogramo de peso por día, teniendo el antecedente de que la mayor incidencia de nefrotoxicidad reportada es en la población obesa, debido al cálculo realizado con base en su peso real y no en el ideal.³

Los días de tratamiento fueron 8 en promedio, la nefrotoxicidad en estudios previos se encontró como dosis dependiente, por lo que también esperábamos encontrar que a mayor número de días de tratamiento, la toxicidad renal fuera más prevalente, lo que tampoco se demostró con nuestro estudio, hecho que coincide con el reporte de Rocco y su equipo, en el que se discute que el tratamiento con colistimetato intravenoso por más de siete días no fue un factor para la aparición de lesión renal aguda;⁴ de hecho, la incidencia de daño renal agudo aparece en los primeros cinco días de tratamiento, lo que es similar a lo reportado por DeRyke.⁵

La dosificación promedio en los pacientes participantes fue de 4.03 mg/kg/día; en la bibliografía se aceptan dosis entre 2.5 y 5 mg/kg/día para pacientes con función renal sana y los pacientes con depuración de creatinina menor a 70 mL/minuto requieren ajuste de la dosis.

Los pacientes tratados en esta serie de casos no mostraron 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 con base en su peso ideal y no en el real, teniendo en cuenta que la obesidad le adjudica una compleja relación farmacocinética al antibiótico al modificar su distribución, fijación a proteínas, metabolismo y eliminación.³

La dosis acumulada en los pacientes participantes en este estudio fue de 2,622.9 mg, se ha reportado que la dosis acumulada de colistimetato es directamente proporcional a la incidencia de daño renal agudo;⁶ no obstante, en el estudio actual no se demostró esta correlación, porque la nefrotoxicidad, por lo regular, aparece en los primeros cinco días de tratamiento; por tanto, y de manera similar a lo reportado, no podemos considerar la dosis acumulada un factor de riesgo; no obstante, hay que considerar en riesgo a los pacientes críticamente enfermos y con estancia hospitalaria prolongada.

El principal factor de riesgo encontrado de padecer nefrotoxicidad renal con la prescripción de colistimetato resultó ser el diagnóstico previo de diabetes mellitus 2, pues de los 11 pacientes con lesión renal aguda, 4 eran diabéticos; este hecho es remarcable porque representa el hallazgo más importante de esta investigación.

En 11 de 24 pacientes no se administró ningún otro medicamento nefrotóxico; sin embargo, la prescripción concomitante con rifampicina, que de rutina se recomendaba para el tratamiento de estas infecciones, ha demostrado incrementar el riesgo de nefrotoxicidad.² En este estudio se excluyó a los pacientes que tenían tratamiento con aminas o con algún grado de sepsis, por el riesgo inherente a su enfermedad de provocar

daño renal, pero se evaluó la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos comunes, como aminoglucósidos, analgésicos no esteroides, vancomicina o diuréticos, sin encontrar relación significativa para precipitar daño renal agudo.

Con base en la clasificación AKIN, se estableció el grado de daño renal, se encontró que 2 de 24 pacientes tenían daño renal agudo grado I, 3 de 24 pacientes daño renal agudo grado II y 6 de 24 pacientes daño renal agudo grado III; todos los grados de daño renal agudo son equiparables a la escala RIFLE utilizada en la mayor parte de los estudios.^{7,8} El daño renal agudo es teóricamente reversible y la creatinina al final del tratamiento concuerda con esta afirmación al tener un valor promedio inferior (1.42 mg/dL) a la creatinina máxima (2.58 mg/dL), con la que se estableció la severidad de la nefrotoxicidad. Al final del estudio ningún paciente tuvo insuficiencia renal terminal o requirió tratamiento de reemplazo renal.

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 tuvieron relación estadísticamente significativa, lo mismo para la dosificación por kg/día, que tampoco influyó como variable en esta serie de casos porque 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 prescribir colistimetato en pacientes con diabetes se consolide definitivamente. No se evaluaron otros factores que ya se conocían por estudios previos, como los días de hospitalización previos a la

administración de colistimetato y estancia en la unidad de cuidados intensivos, por lo que deberán ampliarse los conocimientos en estos pacientes antes de establecer las directrices de tratamiento con respecto al colistimetato intravenoso, con la elaboración de protocolos de estudio prospectivos que, a diferencia de éste, no tengan la limitante implícita por ser un estudio retrospectivo, de no documentar otros factores que pudieron haber condicionado nefrotoxicidad.

El colistimetato de sodio intravenoso es una alternativa contra la cepas de bacterias gram-negativas más resistentes, la tasa de toxicidad renal es muy variada en los diversos estudios debido a lo heterogéneo de las poblaciones, por lo que 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 administración en pacientes con diabetes mellitus y la función renal deberá vigilarse estrechamente durante los primeros cinco días de tratamiento.

Se necesitan más estudios para determinar el origen de las diferencias en la nefrotoxicidad observadas, incluida la repercusión de la severidad de la enfermedad, la dosis ajustada al índice de masa corporal y la administración en infusión continua de fármacos con capacidad de protección renal.⁹

REFERENCIAS

1. Gül R, Yılmaz ATB, Ayse But, Sümeyye Yıldız, et al. Clinical and microbiological efficacy and toxicity of colistin in patients infected with multidrug resistant gram-negative pathogens. *J Infect Chemother* 2013;19:57-62.
2. Pogue JL, Marchaim D, Yee V, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011;53:879-84.
3. Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, Cano E, et al. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intrave-



- nous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2392-2396.
4. Rocco M, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, 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;17:174.
 5. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4503-4505.
 6. Kwon JA, Lee JE, Huh W, Peck KR, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:473-477.
 7. Hartzell JD, Ake J, Howard R, Olson S, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009;48:1724-1728.
 8. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, et al. 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;57:1300-1303.
 9. Ghilissi Z, Sila A, Mnif H, Zeghal K, et al. Evaluation of efficacy of natural astaxanthin and vitamin E in prevention of colistin-induced nephrotoxicity in the rat model. *Environ Toxicol Pharmacol* 2014;37:960-966.