

## ARTÍCULO ORIGINAL

**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON COLISTÍN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS***ACUTE RENAL FAILURE ASSOCIATED WITH COLISTIN TREATMENT IN THE INTENSIVE CARE UNIT*

Jonatan Martínez<sup>1</sup>, Flavia Loiácono<sup>2</sup>, Guillermo Alemano<sup>1</sup>, Fenando Ríos<sup>2</sup>, Liliana Aguilar<sup>2</sup>, Jorge Cestari<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Profesor A. Posadas, Buenos Aires

<sup>2</sup>Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Nacional Profesor A. Posadas, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 (3) Pág. 108 - 111

**RESUMEN**

**Introducción:** La asociación de colistín e injuria renal aguda ha mostrado resultados muy diversos en diferentes estudios desde la reintroducción de esta droga en la práctica habitual. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo y observacional de pacientes que recibieron tratamiento con colistín por al menos 48 horas en una Unidad de Cuidados Críticos (UCI). **Resultados:** Ingresaron al estudio 104 pacientes, de los cuales 47% (49) desarrollaron injuria renal aguda asociada a colistín (IRA-C). Estos pacientes fueron agrupados según la clasificación RIFLE en: pacientes con **Riesgo** (10); pacientes con **Injuria** (13); pacientes con **Falla renal** (26). Requirieron hemodiálisis 6 pacientes. El score de Charlson y la presencia de shock se asociaron al desarrollo de IRA-C. No se asociaron al desarrollo de IRA-C la edad, APACHE, creatinemia basal, ni dosis acumulada de colistín. La IRA-C se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria ( $p=0.003$ ). **Conclusión:** La IRA-C es una entidad frecuente, y que se asocia a mayor mortalidad intrahospitalaria. La implementación de estrategias de nefroprotección en pacientes que reciban colistín, y el desarrollo de nuevos antibióticos con menor toxicidad, podrán mejorar la evolución de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** injuria renal aguda; co

listín; unidad de cuidados críticos

**ABSTRACT**

**Background:** The association of colistin and acute kidney injury has shown different results in several studies since the reintroduction of this drug in the common practice. **Methods:** A prospective and observational study of patients that received treatment with colistin for at least 48 hours in the Intensive Care Unit (ICU) was performed. **Results:** 104 patients participated in the study, of which 47 % (49) developed acute kidney injury associated to colistin (AKI-C). These patients were grouped according to the RIFLE classification: patients with **Risk** (10); patients with **Injury** (13); patients with **kidney Failure** (26). 6 patients required hemodialysis. The Charlson's score and the presence of shock were associated to the development of AKI-C. Neither age, APACHE, basal serum creatinine nor accumulated doses of colistin were associated to the development of AKI-C. The AKI-C was associated to a greater in-hospital mortality ( $p=0.003$ ). **Conclusion:** The AKI-C is a frequent condition and its associated to a greater in-hospital mortality. The implementation of nephroprotection strategies in patients that receive colistin and the development of new antibiotics with less toxicity could improve the evolution of these patients.

**KEYWORDS:** acute kidney injury; colistin; intensive care unit

## INTRODUCCIÓN

Las polimixinas fueron descubiertas en el año 1947, y utilizadas para infecciones por bacterias Gram negativas. El descubrimiento de antibióticos con similar efectividad y menores riesgos de neuro y nefrotoxicidad<sup>(1-3)</sup>, hizo que fueran abandonadas en la década del '70 (excepto para pacientes con fibrosis quística). Sin embargo, la emergencia de gérmenes multirresistentes ha obligado a reiniciar su uso. La polimixina utilizada actualmente con mayor frecuencia por vía sistémica, es la polimixina E o colistín.

Desde la reintroducción del colistín, se han publicado algunos trabajos en los que la incidencia de nefrotoxicidad parece ser menor a la publicada en las series antiguas<sup>(4-7)</sup>. Esto probablemente sea consecuencia de las dosis recomendadas actualmente (significativamente menores a las antiguas). Sin embargo, los datos son heterogéneos, y en otros estudios, la incidencia de disfunción renal se aproxima a la de las viejas series<sup>(8,9)</sup>. Actualmente, la dosis de Colistín es de 2,5- 5 mg /kg /día en forma endovenosa dividida en dos a cuatro dosis diaria tomando en cuenta el peso corporal ideal, y no debe exceder los 300 mg/ día<sup>(10)</sup>. La toxicidad renal asociada con el uso de colistín se considera que es dosis dependiente<sup>(1)</sup>.

En el Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas" existe una elevada incidencia de gérmenes multirresistentes en las Unidades de Cuidados Críticos. La utilización de colistín, incluso en forma empírica, es frecuente.

Debido a la disparidad en los trabajos publicados y a la elevada utilización de colistín, en el Hospital Posadas decidimos iniciar un estudio sobre la nefrotoxicidad asociada a este fármaco.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una cohorte prospectiva, en la que se evaluaron los pacientes que recibieron antibioterapia con colistín durante su internación en la UCI y Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM) del Hospital Posadas. En forma consecutiva, se incluyó a todo paciente que recibió colistín como tratamiento antibiótico, al menos durante 48 horas, desde febrero de 2011 hasta

abril de 2012.

Se excluyó a pacientes en hemodiálisis o que requerían tratamiento sustitutivo de la función renal al momento de comenzar tratamiento con colistín. Además, se excluyeron pacientes que fallecieron dentro de las 96 horas de haber iniciado el tratamiento.

Se evaluó edad, sexo, score de APACHE II (al ingreso a la unidad cerrada, y otro, al comienzo del tratamiento), Score de Charlson<sup>(11)</sup>, antecedentes personales, antecedentes de insuficiencia renal crónica (IRC), motivo de ingreso, laboratorio al ingreso, evolución de la función renal, días de ventilación mecánica, días de internación y dosis de colistín (total y acumulada).

Se definió IRA siguiendo los criterios RIFLE<sup>(12)</sup>, que han sido validados extensamente para evaluar injuria renal aguda.

Los datos fueron presentados como promedio  $\pm$  DS o mediana e intercuartilo 25-75, según correspondió a su distribución. Las variables categóricas fueron comparadas utilizando chi cuadrado o test Pearson, según correspondió. Para evaluar proporciones, se utilizó test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron evaluadas con test t o test de Mann-Whitney, según su distribución. Para las correlaciones no paramétricas, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Para el análisis estadístico, se utilizó el software SPSS (Chicago, IL, USA), versión 16.0.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, ingresaron a UCI/UCIM 913 pacientes. Un total de 104 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, por lo que fueron ingresados en el análisis.

Las características demográficas se observan en la **tabla 1**.

En nuestro grupo, se observó insuficiencia renal aguda en el 47% (49) de los pacientes. Según la escala de RIFLE, 10 pacientes estaban en el grupo de Riesgo, 13 pacientes en el de Injuria, y 26 pacientes en el grupo Falla renal. La categorización en cada grupo se realizó en el 80%, 84.6 % y 76.9 %, por criterio de aumento de la creatininemia, respectivamente. El resto fue clasificado en cada categoría según volumen urinario. Requirieron hemodiálisis 6 pacientes.

Comparando los grupos IRA Vs No-IRA,

**Tabla 1**

Variable	N: 104
Edad (años)	49±18
Score Charlson	1 (0-2)
APACHE II	17±6
Creatinina 0 (mg/dl)	0,7 (0.5-1.2)
Dosis acumulada Colistín (mg)	2500 (1600-3000)
Dosis Colistín (mg/kg/día)	4,3 (3,7-5)
Shock n (%)	42 (40.3)
Estadía UCI (días) <sup>ε</sup>	30 (17-48)
Hemodiálisis n (%)	6 (5.7%)
Muerte n (%)	52 (50)

no se observaron diferencias en edad, creatinina basal o score de APACHE. El score de Charlson y la presencia de shock durante el tratamiento con colistín, se asociaron significativamente con el desarrollo de IRA-C.

Tanto la dosis total de colistín como la dosis diaria, no tuvieron relación con el desarrollo de IRA-C en nuestro grupo.

Por otro lado, el desarrollo de IRA-C se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria. En aquellos que requirieron hemodiálisis, la mortalidad fue del 83.3 %. La totalidad de esos pacientes fueron tratados con hemodiálisis intermitente. (tabla 2)

**Tabla 2**

Variable	IRA (n=49)	No-IRA (n=55)	P
Edad (años) $\kappa$	52±18	49±18	0,108
Score Charlson $\xi$	2 (0-4)	0 (0-2)	0,044
APACHE II $\kappa$	17±6	18±6	0,874
Creatinina 0 (mg/dl) $\kappa$	0,93±1.01	1,12±1,03	0,320
Dosis acumulada Colistín (mg) $\xi$	2700 (2000-3850)	2250 (1475-2995)	0,094
Dosis Colistín (mg/kg/día) $\xi$	4,3 (3.6-5)	4,30 (3.79-5)	0,897
Shock n (%)	25 (51.0)	17 (30.9)	0,013
Estadía UCI (días) $\xi$	32 (22-62)	24 (16-41)	0,208
Muerte n (%)	32 (65.3)	20(36.3)	0,003

$\kappa$  media/desvío estándar;  $\xi$  Mediana (1-3 Cuartil)

## DISCUSIÓN

El hallazgo más significativo de nuestro trabajo, es la falta de asociación que parece existir entre las dosis totales y dosis diarias de colistín, y el desarrollo de IRA. Muchos trabajos han encontrado una asociación de la IRA y dosis diaria y duración del tratamiento, aunque otros, como el nuestro, no pudieron confirmarlo<sup>(13)</sup>.

La incidencia de la IRA-C informada en diferentes estudios es muy variable, y se han reportado incidencias desde 0 % hasta el 58 %<sup>(4-8,11-12)</sup>. La forma en la que se define IRA explica mucha de esta variabilidad. Además, las dosis utilizadas actualmente son sensiblemente menores a las

utilizadas en las décadas de 1960 y 1970.

La frecuencia observada en nuestro grupo está dentro de las más elevadas de las reportadas. Nuestra definición de IRA (siguiendo la clasificación RIFLE) puede explicar la justificación de este hallazgo.

La relación entre IRA y la presencia de shock, mayor score de Charlson y mayor mortalidad intrahospitalaria, confirma datos previos y resulta razonable, tanto en la población general como en la expuesta a colistín.

En nuestro trabajo se observa una mortalidad mayor a la esperada en aquellos pacientes que

requieren tratamiento sustitutivo de la función renal. Probablemente, se deba al bajo número de pacientes evaluados con esas características.

Nuestro trabajo tiene algunas debilidades. No evaluamos función renal al alta de los pacientes que desarrollaron IRA-C, por lo que no contamos con datos del impacto que tiene esta entidad en el mediano plazo. Varios reportes parecen sugerir que la IRA-C, a pesar de su alta incidencia, es una entidad con baja frecuencia de secuelas, y la mayoría de los pacientes hacen una recuperación rápida. Además, realizamos una estimación del peso de cada paciente para el cálculo de la dosis en mg/kg/día, lo cual puede haber introducido un motivo de error en dicho cálculo. No realizamos tampoco dosaje en sangre de colistín, lo que nos impide conocer toxicidad asociada a pico/valle de la droga.

El método utilizado para definir IRA-C (según escore de RIFLE), también puede haber impactado en nuestros hallazgos.

En conclusión, la IRA-C es una entidad frecuente en terapia intensiva y asociada a la presencia de shock intratratamiento. Estudios con grupo control, dosaje del colistín plasmático y seguimiento a mediano plazo, son necesarios para conocer el perfil de toxicidad de esta droga.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27.
2. 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: 717-28
3. Koch-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: 857-68.
4. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003; 7: R78-83.
5. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, et al. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis*; 2005 5: 1.
6. Santamaría C, Mykietiuk A, Temporiti E, et al. Nephrotoxicity associated with the use of intravenous colistin. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 767-9.
7. Rios FG, Luna CM, Maskin B, et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. *Eur Respir J* 2007; 30: 307-13.
8. Hartzell JD, Neff R, Ake J, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1724-8.
9. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, et al. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4503-5.
10. Lim LM, Ly N, Anderson D, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1279-91.
11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
12. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c182-7.
13. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54: 1720-6.

---

Recibido en su forma original: 10 de julio de 2014

En su forma corregida: 24 de julio de 2014

Aceptación final: 5 de agosto de 2014

Jorge Cestari

Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Profesor A. Posadas, Buenos Aires

e-mail: jorgecestari@hotmail.com