

INCIDENCIA DE NEFROTOXICIDAD POR COLISTINA EN UNA
INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DE BOGOTÁ

DIANA CATALINA ZAPATA CRISTANCHO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ

2019

INCIDENCIA DE NEFROTOXICIDAD POR COLISTINA EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DE BOGOTÁ

Trabajo de investigación para optar al título de especialista en epidemiología
presentado por:

Diana Catalina Zapata Crisancho

Química Farmacéutica

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

dzapata@cardioinfantil.org

Héctor Fabio Restrepo Guerrero

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ

2019

Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

CONTENIDO

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	12
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
2. MARCO TEÓRICO.....	15
2.1. COLISTINA.....	15
2.1.1. Introducción al medicamento	15
2.1.2. Aspectos fisicoquímicos	15
2.1.3. Farmacocinética y farmacodinamia.....	17
2.1.4. Toxicidad.....	19
2.1.5. Efectos adversos.....	20
2.1.6. Interacciones farmacológicas.....	21
2.1.7. Espectro de actividad antimicrobiana.....	23
2.1.8. Mecanismo de acción.....	23
2.2. USO CLÍNICO DEL MEDICAMENTO.....	24
2.2.1. Dosificación y vías de administración.....	24
2.2.2. Administración por vía parenteral.....	25
2.2.3. Administración por vía inhalatoria	25
2.2.4. Administración por vía intratecal	25
2.3. NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS.....	26
2.3.1. Mecanismos de toxicidad.....	26
2.3.2. Toxicidad causada por antibióticos	27
2.3.3. Mecanismo de toxicidad de colistina.....	28

2.4.	DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA	28
2.4.1.	Definición de lesión renal aguda	28
2.4.2.	Sistemas de clasificación	29
2.4.3.	Limitaciones de los sistemas de clasificación disponibles.....	33
3.	OBJETIVOS	34
3.1.	OBJETIVO GENERAL.....	34
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
4.	METODOLOGÍA.....	35
4.1.	ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	35
4.2.	TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	35
4.3.	POBLACIÓN.....	36
4.4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	36
4.4.1.	Criterios de inclusión	36
4.4.2.	Criterios de exclusión	37
4.5.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	38
4.5.1.	Diagrama de variables	38
4.5.2.	Tabla de variables	39
4.6.	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	39
4.6.1.	Fuentes de información.....	39
4.6.2.	Instrumento de recolección de información	39
4.6.3.	Proceso de recolección de información.....	40
4.7.	CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	42
4.7.1.	Sesgo de selección	42
4.7.2.	Sesgo de información.....	43
4.7.3.	Sesgo de confusión.....	43
4.8.	TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	44
4.8.1.	Análisis univariado	44
4.8.2.	Incidencia de nefrotoxicidad.....	46

4.8.3. Análisis bivariado	46
4.8.4. Análisis multivariado.....	47
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	48
6. RESULTADOS	49
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	49
6.2. INCIDENCIA DE NEFROTOXICIDAD	56
6.3. EVALUACIÓN DE POSIBLES FACTORES DE RIESGO.....	56
6.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	56
6.5. ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	58
7. DISCUSIÓN	59
8. CONCLUSIONES.....	66
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
10. ANEXOS	73

RESUMEN

Introducción: Colistina ha regresado a la práctica clínica actual como el “último recurso” disponible para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes. No obstante, su toxicidad renal, ampliamente reconocida, todavía supone riesgos para la seguridad del paciente.

Objetivo: Determinar la incidencia de nefrotoxicidad asociada al uso intravenoso de colistina en adultos.

Metodología: Estudio observacional analítico de cohorte histórica. Se incluyeron pacientes adultos tratados en una institución de cuarto nivel de Bogotá entre enero de 2017 y diciembre de 2018. El desenlace fue definido como la manifestación de falla renal aguda según criterios AKIN.

Resultados: Se analizaron 65 cursos de tratamiento administrados a 57 pacientes entre los 19 y 94 años con peso promedio de 65,6 kg (DE: 15,9). Colistina fue prescrita para tratar infecciones causadas principalmente por *Klebsiella pneumoniae* (38,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (30,8%). La mediana de duración del tratamiento fue 10 días y en el 87,1% de los casos (n=32) se logró negativización de cultivos. 21 pacientes manifestaron nefrotoxicidad (40,4%, n=52). El peso del paciente (p=0,010; IC95% 2,9–20,3) y los niveles basales de creatinina sérica (p=0,008) representan factores de riesgo para nefrotoxicidad.

Discusión: Aunque estos resultados son consistentes con estudios previos, su comparabilidad se ve limitada por la heterogeneidad de las poblaciones analizadas, diferencias en cuanto a dosificación y prescripción del medicamento y las diversas definiciones de falla renal aguda acogidas a lo largo del tiempo. Para

garantizar la seguridad del paciente durante el tratamiento con colistina es necesario mantener un seguimiento clínico y paraclínico apropiado.

Palabras clave: Infecciones por Bacterias Gramnegativas; Polimixinas; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Toxicidad; Lesión renal aguda; Farmacovigilancia.

ABSTRACT

Introduction: Colistin has been brought back to current clinical practice as a “last resource” antibiotic for treating infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. However, its widely known renal toxicity still implies risks for patient safety.

Objective: To determine the incidence of nephrotoxicity associated with intravenous colistin use in adults.

Methods: Observational analytic historic cohort study. Adult patients treated between January, 2017 and December, 2018 in a fourth level hospital in Bogotá were included. Outcome was defined as acute kidney injury according to AKIN criteria.

Results: 65 courses administered to 57 patients between 19 and 94 years and average weight of 65,6 kg (SD: 15,9) were analyzed. Colistin was indicated for treating infections mainly caused by *Klebsiella pneumoniae* (38,5%) and *Pseudomonas aeruginosa* (30,8%). Median treatment length was 10 days and sterile cultures were achieved in 87,1% of the cases (n=32). 21 patients in the cohort developed nephrotoxicity (40,4%, n=52). Weight (p=0,010; CI95% 2,9–20,3) and basal serum creatinine levels (p=0,008) are risk factors for nephrotoxicity.

Discussion: Although said results are consistent with previous studies, comparability is limited given population heterogeneity, differences with regards to drug dosing and prescription and the diverse definitions for acute kidney injury adopted throughout time. Clinical and paraclinical follow-up is required in order to ensure patient safety while treated with colistin.

Keywords: *Gram-Negative Bacterial Infections; Polymyxins; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Toxicity; Acute kidney injury; Pharmacovigilance.*

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los antibióticos representa un problema global que si bien es consecuencia del fenómeno evolutivo natural de los microorganismos, se ha incrementado en los últimos años por cuenta del uso inapropiado de estos medicamentos (1). Esta es la razón por la que el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes que solían responder de manera eficaz al abordaje con determinados antibióticos requiere ahora del uso de alternativas y combinaciones distintas.

El acceso a nuevos antibióticos es limitado porque la emergencia de resistencias avanza muy rápidamente (2), de manera que su desarrollo no reviste interés económico para la industria farmacéutica (3–5). Esto ha motivado el regreso a la práctica clínica de medicamentos como colistina, un antibiótico del grupo de las polimixinas que se encontraba prácticamente en desuso por la gravedad de sus efectos adversos (6,7) pero que constituye hoy día una alternativa de “último recurso” para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes potencialmente mortales (8).

A pesar de que colistina representa un recurso valioso en este contexto de resistencia bacteriana, los efectos adversos relacionados con su utilización permanecen vigentes. Se estima que entre el 18% y el 26% de los pacientes en tratamiento con este medicamento desarrollan nefrotoxicidad (9–12), lo cual evidencia la necesidad de conocer la incidencia de este u otros efectos adversos

en la población local junto a los posibles factores de riesgo que predisponen su ocurrencia.

Considerando entonces que las infecciones por gérmenes multirresistentes son cada vez más frecuentes (13) y que más pacientes requerirán tratamiento con colistina tras adquirirlas, es necesario conocer las consecuencias clínicas del uso de este medicamento con el fin de implementar estrategias orientadas a su uso seguro y eficaz. Sin duda alguna la ausencia de información al respecto limita la posibilidad de establecer un balance entre los riesgos y beneficios de esta terapia farmacológica, poniendo en peligro uno de los principios fundamentales de la atención en salud: la seguridad del paciente (14).

1.2. JUSTIFICACIÓN

El regreso de colistina a la práctica clínica no obedece a alguna mejora en su perfil de seguridad, sino a la necesidad de contar con antibióticos activos frente a bacterias que han desarrollado múltiples resistencias. Este hecho acentúa la urgencia de conocer el verdadero alcance de la toxicidad del medicamento teniendo en cuenta que la información descrita en décadas pasadas es dudosa (7) y la evidencia disponible en la actualidad es escasa.

Este vacío de conocimiento puede ser abordado mediante la realización de un estudio de utilización de medicamentos (EUM) (15), el cual permite conocer las condiciones reales del uso de un medicamento determinado, en este caso colistina, mediante la obtención y análisis de información sobre la práctica terapéutica actual y las consecuencias clínicas de su utilización.

Actualmente este antibiótico es una herramienta terapéutica indispensable para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales que ya han agotado prácticamente todos los escenarios terapéuticos disponibles; sin embargo, hace falta definir estrategias para favorecer la seguridad en su utilización, sobre todo identificando de antemano cualquier factor propio del paciente que pueda predisponerlo a presentar dicha toxicidad renal.

Vale la pena mencionar que la condición de los pacientes que requieren de este medicamento ya es lo suficientemente crítica, razón por la que es muy importante anticipar y limitar la morbilidad generada por el uso de medicamentos como colistina, reconociendo que el deterioro de la función renal –su principal efecto adverso (9)– representa una complicación adicional para el paciente.

Teniendo en cuenta que no es posible modificar la naturaleza nefrotóxica de colistina, es preciso incorporar prácticas seguras en torno a su utilización, partiendo por conocer la incidencia de nefrotoxicidad en pacientes adultos hospitalizados que reciben tratamiento intravenoso con este medicamento, y los factores asociados con tal desenlace.

Es claro que colistina es un antibiótico imprescindible hoy día como parte del tratamiento de infecciones complicadas y, por tanto, es el momento de tomar medidas orientadas a favorecer su uso seguro.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de nefrotoxicidad en pacientes adultos hospitalizados en una institución de cuarto nivel de Bogotá, que recibieron tratamiento intravenoso con colistina entre enero de 2017 y diciembre de 2018?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. COLISTINA

2.1.1. Introducción al medicamento

Colistina es un antibiótico perteneciente al grupo de las polimixinas, una serie de péptidos macrocíclicos aislados de la bacteria *Bacillus polymyxa* y descritos por primera vez en 1947 (16,17). A pesar de tratarse de un antibiótico descubierto tanto tiempo atrás, su utilización clínica se vio limitada por la gravedad de sus efectos adversos (toxicidad renal y neurológica), y por el desarrollo de moléculas más seguras y eficaces para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes gramnegativos (6).

Aunque para la década de 1980 el uso de colistina se reducía al tratamiento de infecciones pulmonares complicadas en pacientes con fibrosis quística, hoy por hoy este medicamento ha retomado protagonismo en vista del surgimiento de bacterias resistentes a muchos de los antibióticos disponibles y la evidente carencia de alternativas terapéuticas (7).

2.1.2. Aspectos fisicoquímicos

Colistina es un decapeptido que conforma una estructura cíclica unida a un ácido graso terminal. Comercialmente, colistina se encuentra disponible en la forma de dos entidades químicas distintas: sulfato de colistina, empleado en la formulación de suspensiones óticas, y colistimetato de sodio, siendo este último el profármaco

de interés porque concierne a las formas farmacéuticas de administración parenteral e inhalatoria cuyo uso clínico será analizado mediante el estudio aquí propuesto (18,19).

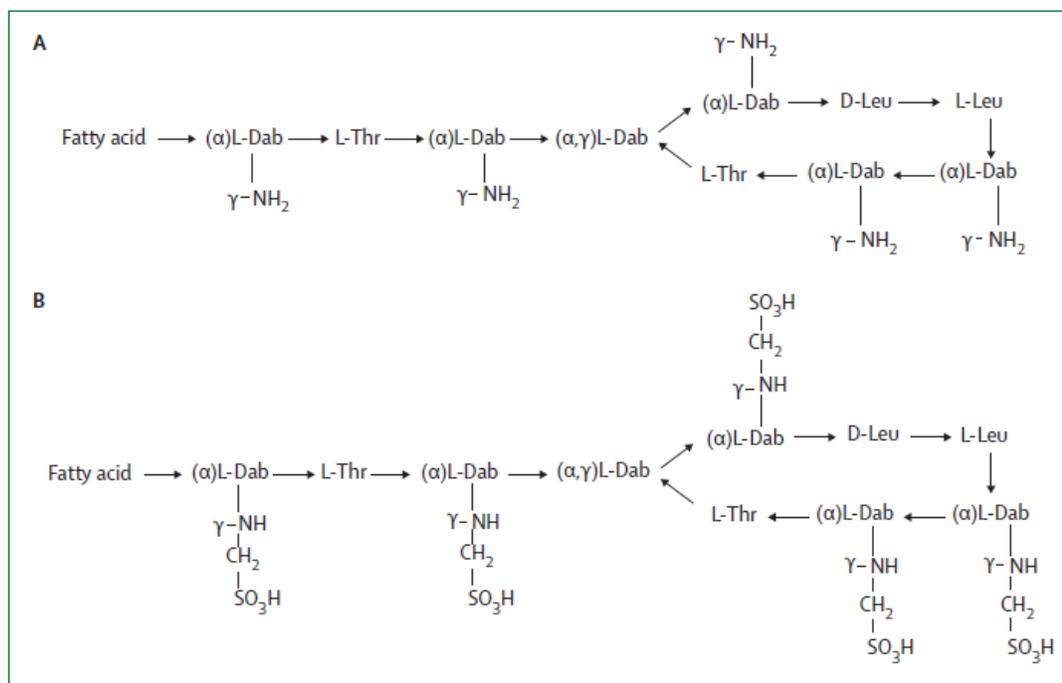


Figura 1. Colistina (A) y colistimetato de sodio (B).

Tomado de: *Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.* (19)

El colistimetato de sodio (Figura 1B) es una sal elaborada sintéticamente a partir de colistina (Figura 1A) y como tal, no es estable in vivo o in vitro. Este atributo permite que la liberación del metabolito activo suceda rápidamente una vez el fármaco es administrado por vía intravenosa (7).

2.1.3. Farmacocinética y farmacodinamia

Una vez administrado por vía intravenosa, el 60% del colistimetato de sodio se elimina intacto por vía renal mediante filtración glomerular, mientras que la fracción restante se hidroliza a pH fisiológico liberando porciones sulfometiladas y colistina (Figura 1A) como metabolito activo (7,19).

Tabla 1. Resumen de los aspectos farmacocinéticos de colistina y colistimetato de sodio disponibles.

Proceso farmacocinético	Descripción
Absorción	El colistimetato de sodio no se absorbe en el tracto gastrointestinal tras su administración oral (7). La absorción secundaria a la administración por vía inhalatoria no es relevante a nivel sistémico (20).
Distribución	La distribución del colistimetato de sodio al líquido cefalorraquídeo es baja tras la administración intravenosa, razón por la que la administración intratecal ha sido considerada una opción (19). De manera similar, la concentración del fármaco en lavado broncoalveolar es indetectable (21) pero se ha demostrado que la administración por vía inhalatoria es una estrategia efectiva dirigir el fármaco a tejido pulmonar (20).
Metabolismo	A pH fisiológico, el colistimetato de sodio se

Proceso farmacocinético	Descripción
	hidroliza liberando colistina como metabolito activo y porciones sulfometiladas de carecen de actividad farmacológica (7).
Eliminación	Una vez administrado por vía intravenosa, el 60% del colistimetato de sodio se elimina intacto por vía renal mediante filtración glomerular. El mecanismo de eliminación de colistina no ha sido elucidado aún (7).
Eliminación extracorporea	Se desconoce el grado de eliminación del colistimetato de sodio en pacientes sometidos a hemodiálisis y a diálisis peritoneal. Por su parte, la hemofiltración venovenosa continua elimina cerca del 20% de la dosis administrada administrado (21).

Más allá de lo anterior, es preciso mencionar que el conocimiento farmacocinético de colistina es escaso y da lugar a muchos interrogantes respecto a la eficacia de los diferentes regímenes de dosificación propuestos y aplicados hoy en día debido a que, como se mencionó previamente, su descubrimiento tuvo lugar en una época donde el desarrollo de nuevos fármacos no seguía un proceso investigativo tan riguroso como en la actualidad. El análisis de farmacocinética en el paciente crítico y el comportamiento de colistina en terapia combinada con otros antimicrobianos son aspectos en los que aún se requiere más investigación (22).

En cuanto a los parámetros farmacodinámicos, se ha descrito que colistina logra un efecto bactericida concentración-dependiente en bacterias gramnegativas

multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* y no presenta efecto post-antibiótico. Partiendo de modelos in vitro se ha determinado que el índice PK/PD que mejor describe el comportamiento de colistina es el parámetro AUC/MIC (área bajo la curva sobre concentración mínima inhibitoria); sin embargo no se han llevado a cabo estudios clínicos que correlacionen dicho índice con niveles plasmáticos del medicamento (22).

2.1.4. Toxicidad

Con base en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico descrito, colistina ha sido catalogado como un antibiótico de estrecho margen terapéutico cuya efectividad y eficacia se define en función de lograr niveles plasmáticos de 2 mg/L en estado estacionario para aislamientos cuya MIC no exceda 1 mg/L, considerando también la relación existente entre el riesgo de nefrotoxicidad y altos niveles plasmáticos del medicamento (23).

A pesar de que décadas atrás se encontró que la toxicidad neurológica y renal de colistina afectaba respectivamente al 7% y 20,2% de los pacientes en tratamiento con este medicamento (6), investigaciones posteriores demostraron que la incidencia de dicha toxicidad no alcanza tales magnitudes (7). Este hecho, sumado a la baja disponibilidad de medicamentos efectivos para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes, ha permitido darle una segunda oportunidad a colistina en la práctica clínica moderna.

No obstante, la utilización de este medicamento hoy día debe sopesar dicho antecedente porque más allá de ofrecer una solución al escenario clínico en

mención, existen riesgos relacionados con su uso que pueden ocasionar daños graves en los pacientes.

2.1.5. Efectos adversos

Tabla 2. Clasificación de los efectos adversos atribuidos al uso de colistina por sistemas y de acuerdo a la frecuencia descrita (9).

Frecuencia	Efecto adverso
>10%	
Genitourinario	Nefrotoxicidad (18%-26%)
Renal	Falla renal aguda (33%-60%)
1% a 10%	
Sistema nervioso central	Neurotoxicidad (7%)
Frecuencia no definida	
Sistema nervioso central	Mareo, parestesia oral, parestesia, parestesia periférica, convulsiones, balbuceo, vértigo
Dermatológico	Prurito, rash cutáneo, urticaria
Gastrointestinal	Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> , malestar estomacal
Genitourinario	Baja producción de orina
Hipersensibilidad	Anafilaxia
Renal	Disminución del aclaramiento de creatinina, aumento de nitrógeno uréico en sangre, aumento de creatinina sérica
Respiratorio	Apnea, dificultad respiratoria, broncoconstricción
Otros	Fiebre

Adicional a la información consignada en la Tabla 2, se ha descrito que los efectos relacionados con el sistema nervioso central son transitorios, mientras que la nefrotoxicidad secundaria al uso de colistina es un efecto dependiente de la dosis administrada y por tanto es reversible una vez se suspende el medicamento. Más aún, se estima que los pacientes con antecedentes previos de insuficiencia renal tienen mayor riesgo de sufrir un paro respiratorio y de que su condición renal empeore, razón por la que en esta población deberá realizarse un ajuste de dosis (9).

2.1.6. Interacciones farmacológicas

Con frecuencia el uso concomitante de dos o más fármacos puede resultar en la modificación, ventajosa o no, del efecto farmacológico y toxicológico de los medicamentos. Por esta razón, durante el tratamiento de una o varias condiciones clínicas con múltiples fármacos surge la necesidad de realizar ajustes de dosis o frecuencia, tomar y monitorizar paraclínicos o contemplar alternativas terapéuticas.

Teniendo en cuenta que, en el caso de colistina, los principales efectos adversos se relacionan con la alteración de la función renal y neurológica, es de notar que el uso de medicamentos nefrotóxicos y neurotóxicos puede implicar un riesgo excesivo para el paciente y con base en ello, se requiera suspender el tratamiento.

Tabla 3. Caracterización de las interacciones farmacológicas relacionadas al uso de colistina junto con otros medicamentos, de acuerdo al riesgo implicado (9).

Interacción farmacológica	Medicamentos relacionados
<i>Riesgo X (Contraindicación)</i>	
Potenciación del efecto nefrotóxico	Bacitracina Metoxiflurano
Disminución del efecto terapéutico esperado	Vacuna del cólera
<i>Riesgo D (Cambio de tratamiento)</i>	
Potenciación del efecto nefrotóxico	Aminoglicósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina) Anfotericina B Vancomicina
Potenciación del bloqueo neuromuscular	Aminoglicósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina) Agentes de bloqueo neuromuscular
Disminución del efecto terapéutico esperado	Picosulfato de sodio Vacuna de la fiebre tifoidea
<i>Riesgo C (Monitorización del tratamiento)</i>	
Disminución del efecto terapéutico esperado	Vacuna BCG
Potenciación del bloqueo neuromuscular	Polimixina B Capreomicina

Dicho esto, las interacciones farmacológicas constituyen un aspecto relevante en el escenario clínico dada su relación directa con la utilización segura y eficaz de los medicamentos.

2.1.7. Espectro de actividad antimicrobiana

Colistina ha demostrado actividad antibacteriana frente a un grupo definido de bacilos gramnegativos, entre ellos *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, siendo las infecciones causadas por dichas bacterias el escenario clínico en donde la utilización de este medicamento tiene lugar. Por otro lado, se ha observado resistencia intrínseca a colistina por parte de patógenos como *Morganella morganii*, *Proteus spp*, *Providencia spp* y *Serratia marcescens* (24).

Como generalidad, colistina carece de actividad frente a cocos aerobios grampositivos y gramnegativos, bacilos aerobios grampositivos y gérmenes anaerobios, hongos y parásitos (7).

2.1.8. Mecanismo de acción

Colistina es un antibiótico bactericida que actúa a nivel de la membrana celular, ocasionando cambios en su permeabilidad y promoviendo la fuga de contenidos intracelulares mediante la unión a los lipopolisacáricos que la conforman (9).

Puntualmente, el carácter catiónico de la porción polipeptídica de colistina genera una interacción electrostática con los lipopolisacáridos de la membrana celular, desplazando de manera competitiva los cationes divalentes de los grupos fosfato y

ejerciendo de este modo un efecto detergente sobre la membrana celular. Por otra parte, la porción lipídica de colistina interactúa con los lípidos de la membrana facilitando de este modo la entrada del fármaco al citoplasma (22).

Más allá del efecto bactericida descrito, colistina ejerce también un efecto anti-endotoxinas atribuido a la unión y neutralización de los lipopolisacáridos, lo cual permite reducir los efectos fisiopatológicos de estas endotoxinas (7,24).

2.2. USO CLÍNICO DEL MEDICAMENTO

2.2.1. Dosificación y vías de administración

De acuerdo con las necesidades terapéuticas a tratar, colistina puede ser administrada principalmente por tres vías: parenteral, inhalatoria y/o intratecal. En cualquiera de dichos casos, colistina se administra como profármaco, es decir, como colistimetato de sodio debido a que este ha demostrado ser menos tóxico que el sulfato de colistina (22).

La utilización de colistimetato de sodio ha generado la necesidad de armonizar las nociones de dosis y potencia relacionadas con el medicamento teniendo en cuenta la siguiente equivalencia:

$$2.4 \text{ mg colistimetato de sodio} = 1 \text{ mg colistina} = 30000 \text{ UI colistina} \text{ (25)}$$

La discusión derivada de la inconsistencia entre la dosis expresada en función de colistina, o “actividad de colistina base” (en inglés *Colistin Base Activity*, CBA), y la dosis en función de colistimetato de sodio representa uno de los problemas

relacionados con la utilización del medicamento reconocidos en la práctica clínica actual (26).

2.2.2. Administración por vía parenteral

La administración parenteral de colistina representa la vía de elección para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes. Asimismo, la toxicidad de colistina se relaciona de manera directa con la magnitud de la dosis del fármaco administrado por esta (24).

2.2.3. Administración por vía inhalatoria

Dadas las limitaciones farmacocinéticas de la administración intravenosa de colistina, la administración por vía inhalatoria constituye una estrategia válida y eficaz para el control de infecciones con foco pulmonar (20).

2.2.4. Administración por vía intratecal

Similar al caso de la administración por vía inhalatoria, la vía intratecal representa una alternativa viable para la administración de colistina puesto que el fármaco tiene una distribución muy limitada al líquido cefalorraquídeo tras ser administrado por vía intravenosa (9).

2.3. NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

El riñón es un órgano especialmente vulnerable cuando de toxicidad se trata ya que hace parte de uno de los principales mecanismos de eliminación de fármacos: la vía renal. Este hecho lo convierte en un blanco habitual de daño y alteraciones funcionales ocasionadas por medicamentos (27).

2.3.1. Mecanismos de toxicidad

Si bien se han descrito numerosos mecanismos de toxicidad renal ocasionada por el uso de medicamentos, se presentan a continuación las principales alteraciones histopatológicas relacionadas:

- Necrosis tubular aguda: Reconocida como una falla renal aguda y daño tubular que no obedece a una patología vascular o glomerular, sino a la consecuencia tóxica de los procesos de concentración y reabsorción de fármacos o sus metabolitos (27). El daño se ocasiona a nivel del epitelio tubular y suele estar relacionado con la dosis administrada del medicamento (28).
- Nefritis tubulointersticial: Corresponde a una patología inflamatoria que puede ser aguda o crónica y tiene lugar en el intersticio y túbulos renales. Obedece principalmente a mecanismos inmunológicos generados por la respuesta inflamatoria que causa la unión de los fármacos o sus metabolitos a la membrana basal (27).

- Enfermedad glomerular: El efecto tóxico los medicamentos sobre los glomérulos se manifiesta mediante la disminución de la tasa de filtración glomerular por la presencia de síndrome nefrótico o diferentes mecanismos hemodinámicos diferentes. Es frecuente la presencia de proteinuria y hematuria en estos casos (27).
- Enfermedad vascular: Puede presentarse como un cuadro de vasculitis de pequeños vasos (glomerulonefritis necrotizante) secundaria a la liberación de anticuerpos ante la presencia de determinados fármacos, o como arterioloesclerosis hialina por la acumulación de proteínas plasmáticas en las paredes de arterias y arteriolas renales (27).

2.3.2. Toxicidad causada por antibióticos

Los antibióticos son un grupo de fármacos que pueden ejercer diferentes tipos de nefrotoxicidad tanto a dosis terapéuticas como a dosis superiores (28). Los mecanismos de nefrotoxicidad se relacionan específicamente con el mecanismo de eliminación de los diferentes tipos de antibióticos, o con su potencial inmunogénico relevante en el caso de antibióticos betalactámicos (27).

Dentro de los antibióticos más reconocidos por ocasionar toxicidad renal se destacan:

- Aminoglicósidos como amikacina, los cuales se reabsorben y pueden causar toxicidad por acumulación en el túbulo renal (28).
- Vancomicina, la cual produce una alteración en el transporte de cationes a través de las membranas renales ocasionando daño celular (27).

- Penicilinas y cefalosporinas, cuya toxicidad se relaciona principalmente con mecanismos de hipersensibilidad (27).

2.3.3. Mecanismo de toxicidad de colistina

A pesar de que los mecanismos de toxicidad de colistina no han sido completamente elucidados, se ha encontrado relación entre el uso de este medicamento y el incremento en la permeabilidad de las membranas celulares al paso de iones y agua, lo cual conduce a lisis celular y daño tisular (29).

Adicionalmente, estudios en animales han concluido que el daño renal ocasionado por colistina se relaciona con fenómenos de rhabdomiólisis y apoptosis celular derivados de procesos como el paso de iones a través de la membrana celular, estrés oxidativo y aumento en los niveles de la enzima óxido nítrico sintasa inducida por citoquinas (iNOS, por sus siglas en inglés) (30).

2.4. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

2.4.1. Definición de lesión renal aguda

El estudio de la lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) ha sido históricamente relevante dada su relación con el aumento en la mortalidad del paciente. Sin embargo, no existe una definición universal de este síndrome que sea aplicable tanto al contexto clínico como a la investigación científica, lo cual dificulta su evaluación y comparabilidad (31).

La lesión renal aguda consiste en un síndrome común, multifactorial, que se manifiesta como un descenso abrupto en la función renal (32) que guarda relación con el aumento en costos de atención y mortalidad. Su detección está fundamentada en la evaluación de los niveles séricos de creatinina y la medición opcional del gasto urinario (31).

2.4.2. Sistemas de clasificación

Teniendo en cuenta la diversidad de criterios formulados en torno al diagnóstico y estratificación de este síndrome, se reconocen actualmente tres sistemas de clasificación que han surgido como iniciativa para estandarizar la práctica clínica:

- RIFLE

Los criterios RIFLE (acrónimo de *Risk, Injury, Failure, Loss* y *End-stage kidney disease*), definidos en 2004 por la organización *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI, por sus siglas en inglés), representan el primer consenso generado para unificar la definición de la lesión renal aguda (32).

Tabla 4. Criterios RIFLE para diagnóstico y estratificación de lesión renal aguda (32).

Estadio	Criterio según Tasa de Filtración Glomerular (TFG)	Criterio según Gasto urinario (GU)
Riesgo	Incremento de 1,5-2 veces la creatinina sérica basal o	GU <0,5 mL/kg/h por más de 6 horas

Estadio	Criterio según Tasa de Filtración Glomerular (TFG)	Criterio según Gasto urinario (GU)
	Disminución de TFG >25%	
Lesión	Incremento de 2-3 veces la creatinina sérica basal o Disminución de TFG >50%	GU <0,5 mL/kg/h por más de 12 horas
Falla	Incremento de 2-3 veces la creatinina sérica basal o Disminución de TFG del 75% o Creatinina sérica ≥ 4 mg/dL; elevación aguda $\geq 0,5$ mg/dL	GU <0,3 mL/kg/h en 24 horas (oliguria) o Anuria por 12 horas
Pérdida de la función	Falla renal aguda persistente: pérdida completa de la función > 4 semanas (requerimiento de diálisis)	
Enfermedad renal terminal	Pérdida completa de la función renal > 3 meses (requerimiento de diálisis)	

– AKIN

En el año 2007, el grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN, por sus siglas en inglés) sugirió adoptar la expresión “lesión renal aguda” para referirse a todo el rango de la enfermedad renal incluyendo desde el estadio moderado a severo (32).

De acuerdo con ello, se formularon los siguientes criterios para definir la lesión renal aguda (32):

- Reducción abrupta (dentro de 48 horas) de la función renal definida como un incremento absoluto en la creatinina sérica de 0,3 mg/dL o mayor ($\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$), o
- Un incremento porcentual en la creatinina sérica de 50% o más (1,5 veces comparado con el valor basal), o
- Una reducción del gasto urinario (oliguria documentada de $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ por más de 6 horas.

Dentro de las diferencias más destacables de los criterios AKIN frente a su antecesor RIFLE se encuentra el periodo de tiempo requerido para la evaluación, el cual se reduce a un rango de 48 horas, y la exclusión de la tasa de filtración glomerular como marcador del síndrome (32).

- KDIGO

Para 2012, la fundación *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO, por sus siglas en inglés) publica una guía de práctica clínica orientada al diagnóstico y clasificación de la lesión renal aguda partiendo de los criterios formulados por RIFLE y AKIN.

Según dichas guías, la lesión renal aguda se define en función de cualquiera de estos criterios (32):

- Incremento de la creatinina sérica de 0,3 mg/dL o mayor en un rango de 48 horas, o
- Incremento de la creatinina sérica de 1,5 veces o mayor comparado con el valor basal de los últimos 7 días, o
- Gasto urinario inferior a 0,5 mL/kg/h durante 6 horas.

Adicionalmente, se propone la siguiente estratificación para definir la severidad del cuadro:

Tabla 5. Criterios KDIGO para estratificación de lesión renal aguda (32).

Estadio	Creatinina sérica	Gasto urinario
1	1,5-1,9 veces la creatinina sérica basal o Incremento $\geq 0,3$ mg/dL	$< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas
2	2-2,9 veces la creatinina sérica basal	$< 0,5$ mL/kg/h por 12 horas
3	3 veces la creatinina sérica basal o Incremento ≥ 4 mg/dL o Inicio terapia de reemplazo renal	$< 0,3$ mL/kg/h por 24 horas o Anuria ≥ 12 horas

Esta clasificación propuesta por el consenso KDIGO no ha sido validada aún (32).

2.4.3. Limitaciones de los sistemas de clasificación disponibles

A pesar de las iniciativas de estos consensos y grupos colaborativos, actualmente no se cuenta con un estándar de oro reconocido para el diagnóstico y estratificación de la lesión renal aguda (33). El principal impacto de este problema consiste en la dificultad para comparar no sólo resultados clínicos entre distintos especialistas o instituciones, sino también para la interpretación de la evidencia científica disponible y en proceso de ser generada.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de nefrotoxicidad asociada al uso intravenoso de colistina en pacientes adultos hospitalizados en una institución de cuarto nivel de Bogotá, que recibieron tratamiento con este medicamento entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la población de pacientes adultos que recibieron tratamiento intravenoso con colistina.
2. Caracterizar el perfil microbiológico y las patologías infecciosas que motivaron el uso de colistina en la población de estudio.
3. Calcular la incidencia de nefrotoxicidad en la población de estudio.
4. Identificar factores de riesgo asociados con el desenlace de nefrotoxicidad en la población de estudio.

4. METODOLOGÍA

4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio cuantitativo en el que se emplearon herramientas estadísticas para determinar la incidencia de nefrotoxicidad en pacientes adultos hospitalizados en una institución de cuarto nivel de Bogotá, que recibieron tratamiento intravenoso con colistina entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

4.2. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico de cohorte histórica de pacientes adultos hospitalizados que recibieron tratamiento intravenoso con colistina entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

Teniendo en cuenta la naturaleza retrospectiva de la metodología propuesta y que dicha cohorte se definió en función de una intervención terapéutica ya ocurrida, es decir, de la administración intravenosa de colistina entre enero de 2017 y diciembre de 2018, el presente constituye un estudio netamente observacional.

Por otra parte, el presente representa un estudio analítico puesto que se exploraron las posibles asociaciones entre las variables sociodemográficas y clínicas de los sujetos de estudio y el desenlace de interés.

4.3. POBLACIÓN

La muestra fue seleccionada mediante muestreo no probabilístico por concurrencia, incluyendo la totalidad de los pacientes adultos hospitalizados en una institución de cuarto nivel de Bogotá que recibieron tratamiento intravenoso con colistina entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

Dado que el estudio busca determinar la influencia de posibles factores de riesgo sobre el desenlace de interés, se llevó a cabo el cálculo del tamaño muestral necesario para mostrar diferencias empleando la calculadora GRANMO versión 7.12 (34) considerando $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$ y proporciones de 0,33 para el grupo de interés y 0,10 como comparador teniendo en cuenta la incidencia de nefrotoxicidad por amikacina, antibiótico igualmente reconocido por su toxicidad renal (35).

Utilizando la aproximación del Arcoseno, se requieren 52 sujetos en cada uno de los grupos para identificar diferencias significativas entre sus proporciones, tolerando pérdidas de seguimiento del 10%.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.4.1. Criterios de inclusión

Pacientes hospitalizados en una institución de cuarto nivel de Bogotá, que recibieron tratamiento intravenoso con colistina entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

4.4.2. Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años de edad.

4.5. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

4.5.1. Diagrama de variables

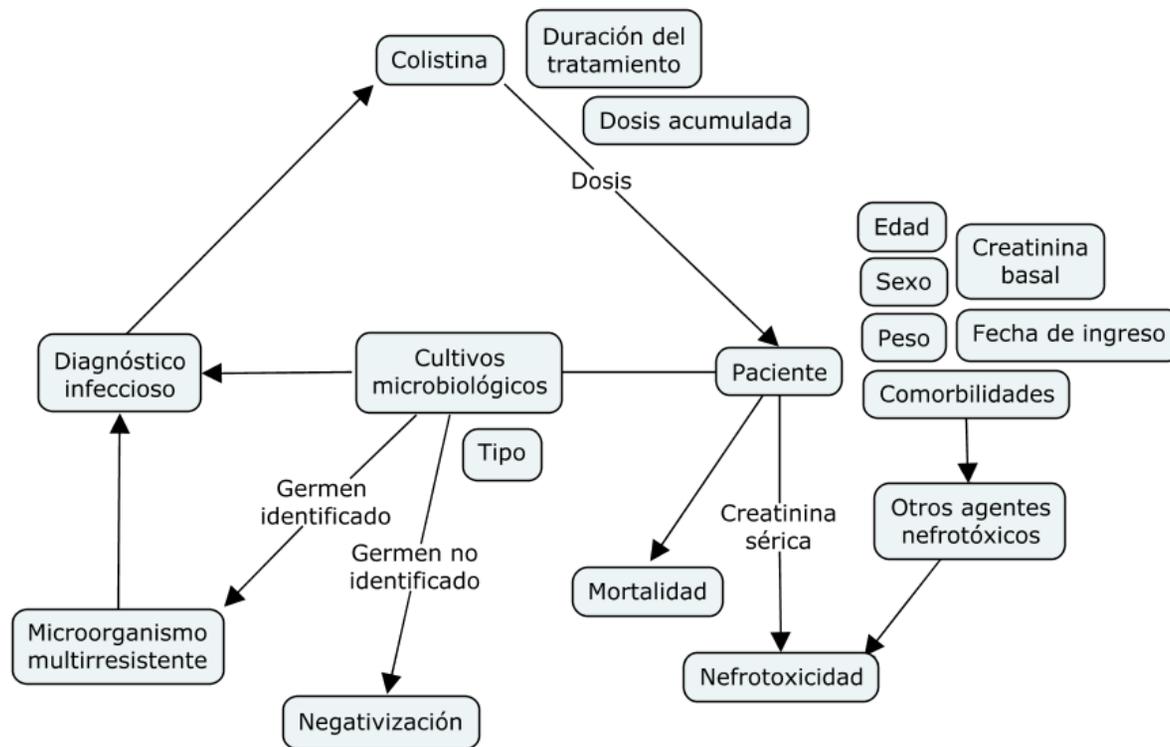


Figura 2. Diagrama ilustrativo de las variables involucradas en el estudio propuesto. Elaboración de la autora.

4.5.2. Tabla de variables

Anexo 1: Manual de codificación de las variables incluidas en el estudio.

4.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

4.6.1. Fuentes de información

Los datos para la realización del estudio se obtuvieron de una fuente secundaria de información, correspondiente a la plataforma de Historia Clínica Electrónica (HCE), incluyendo registro histórico de órdenes médicas y reportes de laboratorio clínico y microbiológico.

4.6.2. Instrumento de recolección de información

La recolección de datos fue llevada a cabo empleando un instrumento diseñado a prueba de errores en Excel®. Dicho instrumento permitió consignar de manera uniforme y estándar la información necesaria para evaluar cada una de las variables planteadas para el presente estudio.

El instrumento consta de cada una de las variables (columnas), implementando celdas con validación de datos para el diligenciamiento de los mismos reduciendo así la posibilidad de error en el proceso. La información inherente a cada paciente fue consignada en filas independientes y para los casos en que un mismo paciente recibió dos o más ciclos de tratamiento diferentes, cada uno de ellos fue registrado por separado.

4.6.3. Proceso de recolección de información

La información fue recolectada en su totalidad por el investigador principal a partir de los registros de HCE, órdenes médicas y reportes de laboratorio clínico y microbiológico de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, previa verificación de los mismos a través de la revisión del reporte de órdenes médicas generadas mensualmente entre enero 1 de 2017 y diciembre 31 de 2018.

De la HCE se extrajo la información relativa a las variables sociodemográficas como edad, sexo y peso, y clínicas como los diagnósticos de base del paciente, fechas de ingreso y egreso, diagnóstico infeccioso y fecha de diagnóstico de la infección. Por su parte, las variables relacionadas con el perfil microbiológico fueron obtenidas del registro de reportes de laboratorio clínico y microbiológico, donde también se encuentran disponibles paraclínicos como el seguimiento a creatinina necesario para la evaluación de la función renal del paciente.

En cuanto a la terapia farmacológica, se revisó el registro de órdenes médicas y a partir de ello se consolidaron variables como dosis, fecha de inicio y finalización de tratamiento, las cuales permitieron evaluar la relación existente entre la dosis acumulada recibida y el desarrollo de nefrotoxicidad.

Teniendo en cuenta la práctica clínica de la institución y las limitaciones relacionadas con los criterios diagnósticos para definir la lesión renal aguda como síndrome que evidencia el desarrollo de nefrotoxicidad asociada al uso de medicamentos, el presente estudio se acogió al sistema de clasificación AKIN considerando su amplia utilización y aceptación.

De acuerdo con esto, la variable relacionada con el desarrollo de nefrotoxicidad fue determinada durante la recolección de los datos evaluando el cumplimiento de alguno de los siguientes parámetros:

- Aumento de creatinina sérica de 0,3 mg/dl en un rango de 48 horas; o
- Aumento del 50% de la creatinina sérica basal.

Dicha información fue digitada y consolidada en el instrumento de recolección de datos protegido mediante contraseña determinada por el investigador y compartida con el tutor del presente proyecto. Para efectos de protección de datos sensibles, privacidad y confidencialidad que concierne a la información médica de los pacientes que conforman la muestra, la información registrada en el instrumento de recolección de datos es completamente anónima y carece de vínculos con su origen.

El instrumento de recolección de datos diligenciado se encuentra almacenado en el computador personal del investigador principal y se mantiene una copia del mismo en dos memorias USB para efectos de respaldo de la información.

El procedimiento de recolección de información tuvo una duración de tres semanas, durante las cuales el investigador consultó las fuentes de información previamente mencionadas, diligenció el instrumento de recolección de datos y puso a disposición del tutor tal información para los fines del proyecto.

4.7. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

4.7.1. Sesgo de selección

Con el fin de evitar la influencia de posibles sesgos de selección en el desarrollo de la investigación, se incluyó dentro de la muestra la totalidad de los pacientes adultos hospitalizados en una institución de cuarto nivel de Bogotá que recibieron tratamiento intravenoso con colistina entre enero 1 de 2017 y diciembre 31 de 2018.

De acuerdo con lo anterior, se excluyeron del presente estudio los pacientes menores de 18 años ya que los regímenes de dosificación para la población pediátrica son establecidos en función del peso de cada uno de los pacientes y este aspecto dificulta la estandarización y análisis de las variables relacionadas con la dosis acumulada de colistina en el evento de nefrotoxicidad.

Por tanto, los mayores sesgos que enfrenta la presente investigación son (i) la circunscripción a población adulta; y (ii) la circunscripción geográfica, pues los resultados de la misma gozan únicamente de validez interna y no son representativos a nivel regional o nacional. Sin embargo, estos mismos resultados podrían ser relevantes para otras instituciones afines a la institución en donde fue desarrollado el presente estudio, siempre y cuando ambas manejen indicadores de microgestión similares y los aspectos sociodemográficos y clínicos de la población de estudio sean comparables.

A pesar de lo dicho, los resultados del estudio propuesto buscan dar pie a futuras investigaciones en diferentes hospitales de la ciudad o del país en donde se

evalúen las consecuencias clínicas de uso de colistina y establezcan guías o directrices locales de uso racional y seguro.

4.7.2. Sesgo de información

Considerando el diseño del estudio y su naturaleza retrospectiva, la calidad de los resultados obtenidos depende directamente de la calidad, cantidad y suficiencia de la información disponible en los registros de HCE de la institución de cuarto nivel de Bogotá seleccionada para conducir el presente estudio, incluyendo histórico de órdenes médicas y reportes de laboratorio clínico y microbiológico. Para controlar el sesgo ocasionado por el subregistro de información en dichas fuentes, los datos perdidos relacionados con todas y cada una de las variables definidas para el estudio fueron debidamente reportados y reconocidos en los respectivos análisis.

Adicionalmente, al concluir el proceso de recolección de información se llevó a cabo un control de consistencia a través del cual fue posible confirmar que la información registrada en el instrumento de recolección de datos coincide con lo consignado en la HCE, histórico de órdenes médicas y reportes de laboratorio clínico y microbiológico. Por muestreo aleatorio se seleccionaron 27 registros (>25% de la muestra total) y se verificó la veracidad de la información recopilada. Como resultado de este proceso no se encontró ninguna inconsistencia, lo cual garantiza la validez de la información recopilada.

4.7.3. Sesgo de confusión

Ya que el presente estudio planteó un enfoque analítico a través del cual se buscó calcular e identificar medidas de asociación entre las variables sociodemográficas

y clínicas de la población de interés y el desarrollo de nefrotoxicidad, es necesario reconocer que dicho desenlace puede ser consecuencia de la influencia de múltiples factores, por tanto la interpretación de las medidas de asociación que tengan lugar debe ser cuidadosa considerando la presencia de posibles variables de confusión ajenas al alcance del estudio.

Con el fin de controlar la influencia de posibles variables confusoras se contempló el empleo de técnicas de análisis estratificado como parte del procesamiento de datos. Sin embargo se aclara que la utilización de herramientas estadísticas debe acompañarse del criterio epidemiológico y los antecedentes bibliográficos disponibles, lo cual, en conjunto, permite alcanzar conclusiones y resultados válidos y confiables.

4.8. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

4.8.1. Análisis univariado

Para describir la población de estudio se emplearon medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar para las variables cuya distribución es normal, o mediana y rango intercuartílico para las demás variables) en relación con variables sociodemográficas de tipo cuantitativo como la edad en años y el peso del paciente. Por su parte, se reportó la distribución de frecuencias absolutas y relativas de la variable sexo y demás variables cualitativas.

Para la mayoría de las variables, la distribución de los datos fue determinada mediante la aplicación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov considerando la totalidad de la muestra ($n=65$). En el caso de variables con menos de 50 datos

(como los niveles séricos de creatinina durante los diferentes días de tratamiento, días hasta nefrotoxicidad, dosis hasta nefrotoxicidad y días hasta cultivos negativos) el análisis fue llevado a cabo con el test de Shapiro-Wilk.

Los escenarios clínicos fueron definidos a partir de la distribución de frecuencias de las comorbilidades relevantes del paciente, el diagnóstico infeccioso relacionado con la prescripción de colistina y el agente etiológico de dicha infección. Como parte de este componente, se analizó también la estancia hospitalaria total y la estancia hospitalaria transcurrida hasta el diagnóstico de la infección empleando medianas y rangos intercuartílicos como medidas de tendencia central pertinentes.

Respecto a la etiología infecciosa, se describe la distribución de frecuencias absolutas y relativas de los aislamientos microbiológicos identificados en los casos, determinando de esta manera el perfil microbiológico de interés en la población analizada. Adicionalmente, se analizó la proporción y tipo de germen relacionado con cada una de las enfermedades infecciosas descritas.

En cuanto al esquema terapéutico, el análisis estadístico se orientó a determinar la dosis diaria administrada y la duración del tratamiento de la población de estudio reportando medianas y rangos intercuartílicos como medidas de tendencia central. De igual manera se analizó la creatinina basal del paciente, los días transcurridos hasta el desarrollo de nefrotoxicidad y negativización de cultivos, y la dosis acumulada hasta la manifestación del desenlace de interés.

Por su parte, la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos y la conducta adoptada tras evidenciar el efecto adverso son descritas mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas dada su naturaleza cualitativa.

4.8.2. Incidencia de nefrotoxicidad

De acuerdo con el diseño metodológico planteado, se calculó la incidencia acumulada de nefrotoxicidad, es decir, la proporción de pacientes que presentaron falla renal aguda con respecto al total de pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con colistina, teniendo en cuenta los tratamientos administrados entre enero de 2017 y diciembre de 2018. El análisis fue realizado por protocolo excluyendo del denominador aquellos casos en donde no fue posible evaluar cambios en los niveles séricos de creatinina durante el tratamiento con colistina.

4.8.3. Análisis bivariado

Se exploró la posible asociación existente entre las variables sociodemográficas y clínicas con el desarrollo de nefrotoxicidad, como parámetro clínico de seguridad del uso del medicamento en la población de estudio. Este análisis fue llevado a cabo incluyendo todos los cursos de tratamiento analizados, incluso aquellos casos en los que un segundo curso de tratamiento fue prescrito y administrado a un mismo paciente.

Dentro de los factores que se presumieron diferenciales entre los pacientes que desarrollan nefrotoxicidad por causa del medicamento, se incluyó el sexo, la edad y las comorbilidades del paciente, el diagnóstico infeccioso, la duración del

tratamiento, la dosis acumulada de colistina y la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos.

La relación entre dichas variables y el desenlace de interés fue evaluada mediante la aplicación de los test de Chi-cuadrado y Fisher, pertinentes para el análisis de variables cualitativas; t de Student considerando la naturaleza cuantitativa y distribución normal de la variable peso, y la prueba U de Mann-Whitney para el análisis de las variables cuantitativas con distribución no paramétrica.

Teniendo en cuenta el desenlace de interés, es decir el desarrollo de falla renal aguda durante el tratamiento con colistina, se llevó a cabo un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo transcurrido hasta la manifestación de nefrotoxicidad.

4.8.4. Análisis multivariado

Por último, se propuso construir un modelo de regresión logística para identificar factores inherentes a la condición clínica o sociodemográfica del paciente que predisponen de manera significativa el desarrollo de nefrotoxicidad.

La herramienta informática empleada para realizar los análisis previamente descritos fue SPSS® v.25 licenciada a la Universidad del Rosario.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto constituye una investigación sin riesgo según las disposiciones del Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 actualmente vigente, pues su ejecución parte de la recuperación retrospectiva de información contenida en la HCE (incluyendo histórico de órdenes médicas y reportes de laboratorio clínico y microbiológico), llevando a cabo un análisis de utilización de colistina, de manera que no involucró la intervención o modificación de variables inherentes a los sujetos de estudios ni interfirió con el desenlace clínico de los mismos.

Partiendo de lo anterior, la investigación ejecutada respeta y se acoge completamente los principios éticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, aclarando respecto a este último principio que la información obtenida para los fines de este proyecto fue tratada con total discreción y confidencialidad.

Por último, se aclara que los resultados y conclusiones obtenidas a partir del presente estudio no serán relacionados de manera explícita con la institución de proveniencia de los datos empleados o con alguna de las partes involucradas en los procesos de atención que allí tienen lugar, a menos de que el Comité de Ética y el Departamento de Investigaciones concedan la debida autorización.

Fecha de aprobación: 13 de febrero de 2019

Comité de Ética en Investigación Clínica – FCI IC

Acta No. 04-2019

6. RESULTADOS

6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio de cohorte histórica en una institución de salud de cuarto nivel de Bogotá con el objetivo de determinar la incidencia de nefrotoxicidad asociada al uso intravenoso de colistina en población adulta tratada con este medicamento entre enero de 2017 y diciembre de 2018. Fueron incluidos en el estudio 65 cursos de tratamiento correspondientes a la terapia de 57 pacientes, encontrando 8 casos en donde el paciente recibió el antibiótico de forma reiterada.

La población analizada está conformada por pacientes masculinos (63,1%) y femeninos (36,9%) entre los 19 y 94 años, con edad media de 59 años (RIC: 22) y peso promedio de 65,6 kg (DE: 15,9). La mediana de la estancia hospitalaria de estos pacientes fue de 43 días (RIC: 57) y dentro de los antecedentes patológicos más frecuentes se destaca el trasplante de órgano sólido (27,7%), la enfermedad oncológica (15,4%) y la enfermedad cardiovascular (13,8%).

Tabla 6. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.

Variable	n = 65
<i>Sexo</i> *	
Masculino	41 (63,1)
Femenino	24 (36,9)
<i>Edad</i> †	
	59 (19 – 94)

Variable	n = 65
<i>Peso ‡</i>	
	65,6 (15,9)
<i>Estancia hospitalaria †</i>	
	43 (1 – 166)
<i>Patología de base *</i>	
Trasplante de órgano sólido	18 (27,7)
Oncológica	10 (15,4)
Cardiovascular	9 (13,8)
Quirúrgica	7 (10,8)
Neumológica	6 (9,2)
Ortopedia y traumatología	5 (7,7)
Hepática	3 (4,6)
Infecciosa	3 (4,6)
Metabólica	1 (1,5)
Vías biliares	1 (1,5)
Renal	1 (1,5)
Neurológica	1 (1,5)
<i>Mortalidad *</i>	
No	41 (63,1)
Sí	24 (36,9)

* Frecuencia acumulada (distribución porcentual de los casos)

† Mediana (límite inferior – límite superior)

‡ Media (desviación estándar)

Con respecto a la patología infecciosa relacionada con el uso de colistina, se encontró que la mediana de la estancia hospitalaria transcurrida hasta el diagnóstico de la infección fue de 17 días (RIC: 34) y que los diagnósticos

predominantes fueron bacteriemia (21,5%), sepsis de origen pulmonar (15,4%), sepsis de origen abdominal (12,3%) y neumonía (10,8%).

En cuanto al agente etiológico, la mayoría de las infecciones fueron causadas por *Klebsiella pneumoniae* (38,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (30,8%) mientras que cada uno de los demás gérmenes no superó el 10% de los casos. Adicionalmente se identificaron 6 casos de infección polimicrobiana (9,2%).

Tabla 7. Descripción de la patología infecciosa y agente etiológico.

Variable	n = 65
<i>Diagnóstico infeccioso *</i>	
Bacteriemia	14 (21,5)
Sepsis de origen pulmonar	10 (15,4)
Sepsis de origen abdominal	8 (12,3)
Neumonía	7 (10,8)
Infección de vías urinarias	5 (7,7)
Sepsis de origen no claro	4 (6,2)
Sepsis de origen biliar	3 (4,6)
Sepsis de piel y tejidos blandos	3 (4,6)
Infección de sitio operatorio	3 (4,6)
Sepsis de origen urinario	2 (3,1)
Traqueitis	2 (3,1)
Colección periesplénica	1 (1,5)
Sepsis de origen pancreático	1 (1,5)
Endocarditis	1 (1,5)
Osteomielitis	1 (1,5)
<i>Agente etiológico *</i>	

Variable	n = 65
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25 (38,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (30,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (9,2)
Polimicrobiana	6 (9,2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 (4,6)
<i>Escherichia coli</i>	3 (4,6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1,5)
Terapia empírica	1 (1,5)
Tipo de cultivo *	
Hemocultivo	31 (47,7)
Secreción	7 (10,8)
Secreción orotraqueal	7 (10,8)
Urocultivo	7 (10,8)
Lavado broncoalveolar	4 (6,2)
Espujo	4 (6,2)
Líquido peritoneal	2 (3,1)
Coprocultivo	1 (1,5)
Biopsia o tejido	1 (1,5)
Sin cultivo	1 (1,5)
Estancia hospitalaria hasta infección †	
	n=63
	17 (0 – 135)

* Frecuencia acumulada (distribución porcentual de los casos)

† Mediana (límite inferior – límite superior)

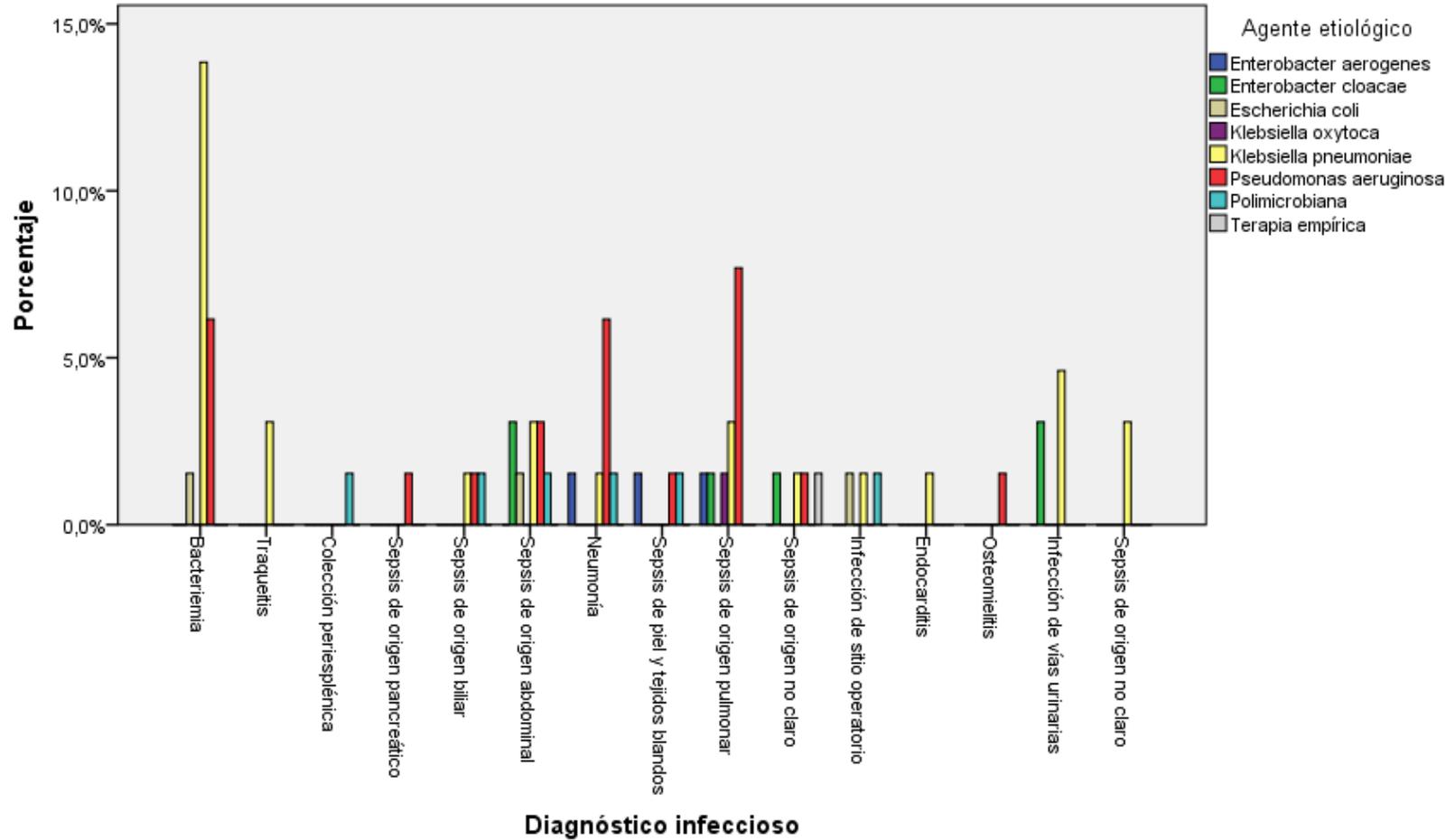


Gráfico 1. Distribución de agentes etiológicos de acuerdo al tipo de infección.

En relación con el tratamiento recibido, se encontró que la mediana de dosis de colistina administrada diariamente fue 300 mg (RIC: 70) mientras que la duración mediana del tratamiento fue 10 días (RIC: 9). Al inicio del tratamiento, la mediana de la creatinina sérica de la población analizada fue 0,9 mg/dL (RIC: 0,7) y se identificó que en el 30,8% de los casos, el paciente recibía otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

A partir del seguimiento diario de los niveles séricos de creatinina, fue posible evidenciar deterioro en la función renal del paciente en 21 de los casos (40,4%, n=52), tras recibir 2 días de tratamiento (RIC: 4) y una dosis mediana de 500 mg (RIC: 1460). Frente a la manifestación de este efecto adverso, las conductas evidenciadas fueron: ajustar la dosis de colistina (38,1%), iniciar terapia de reemplazo renal (38,1%), continuar sin cambios (14,3%) y suspender la administración del medicamento (9,5%).

El seguimiento a cultivos microbiológicos durante el tratamiento con colistina demostró negativización en el 87,1% de los casos (n=32) en una mediana de 4 días (RIC: 4).

Tabla 8. Características relacionadas con la terapia farmacológica.

Variable	n = 65
<i>Dosis diaria de colistina †</i>	
	300 (67 – 480)
<i>Duración del tratamiento †</i>	
	10 (0 – 42)
<i>Administración concomitante de otros nefrotóxicos *</i>	

Variable	n = 65
No	45 (69,2)
Sí	20 (30,8)
<i>Creatinina basal †</i>	
	0,9 (0,4 – 3,1)
<i>Nefrotoxicidad *</i>	n=52
No	31 (59,6)
Sí	21 (40,4)
<i>Días hasta efecto adverso †</i>	n=21
	2 (1 – 14)
<i>Dosis acumulada hasta efecto adverso †</i>	n=21
	500 (300 – 2800)
<i>Conducta ante efecto adverso *</i>	n=21
Ajuste de dosis de colistina	8 (38,1)
Terapia de reemplazo renal	8 (38,1)
Continuar sin cambios	3 (14,3)
Suspender el tratamiento con colistina	2 (9,5)
<i>Negativización de cultivos *</i>	n=32
Sí	27 (87,1)
No	4 (12,9)
<i>Días hasta cultivos negativos †</i>	n=27
	4 (1 – 17)

* Frecuencia acumulada (distribución porcentual de los casos)

† Mediana (límite inferior – límite superior)

6.2. INCIDENCIA DE NEFROTOXICIDAD

La incidencia acumulada de nefrotoxicidad analizada por protocolo, es decir considerando únicamente los 52 casos en donde fue posible corroborar el seguimiento diario de los niveles séricos de creatinina, la incidencia acumulada de nefrotoxicidad fue de 40,4%.

6.3. EVALUACIÓN DE POSIBLES FACTORES DE RIESGO

Se exploró la posible asociación existente entre las variables sociodemográficas y clínicas frente el desarrollo de nefrotoxicidad, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el peso del paciente ($p=0,010$; IC95% 2,9–20,3) y los niveles de creatinina sérica basal ($p=0,008$) entre los grupos.

6.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Considerando la totalidad de tratamientos con colistina analizados, se encontró que el 36,6% de los pacientes que recibieron este medicamento por vía intravenosa manifestaron el efecto adverso dentro de los primeros 7 días de tratamiento, mientras que no se identificó ningún caso de nefrotoxicidad después de transcurridos 14 días de tratamiento (Gráfico 2).

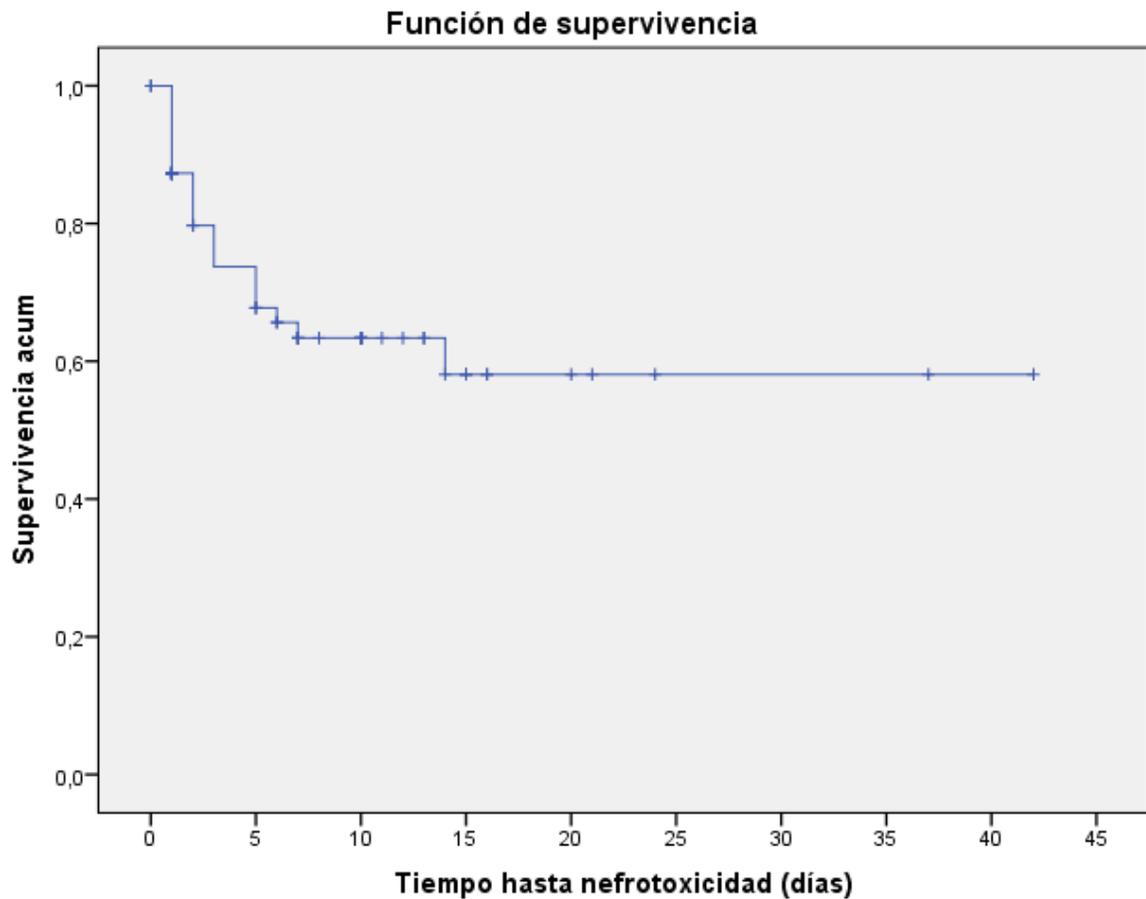


Gráfico 2. Curva de supervivencia para el evento nefrotoxicidad (n=65).

De acuerdo con el análisis realizado para el grupo de pacientes que manifestaron el efecto adverso, la mediana del tiempo hasta el desenlace fue 2 días (IC95% 0,9–3,1). 12 de los casos de nefrotoxicidad (57,1%) ocurrieron durante las primeras 48 horas de exposición al medicamento, 6 casos (28,6%) tuvieron lugar entre el tercer y quinto día de tratamiento, y solo se registraron 3 casos (14,3%) después del sexto día de tratamiento (Gráfico 3).

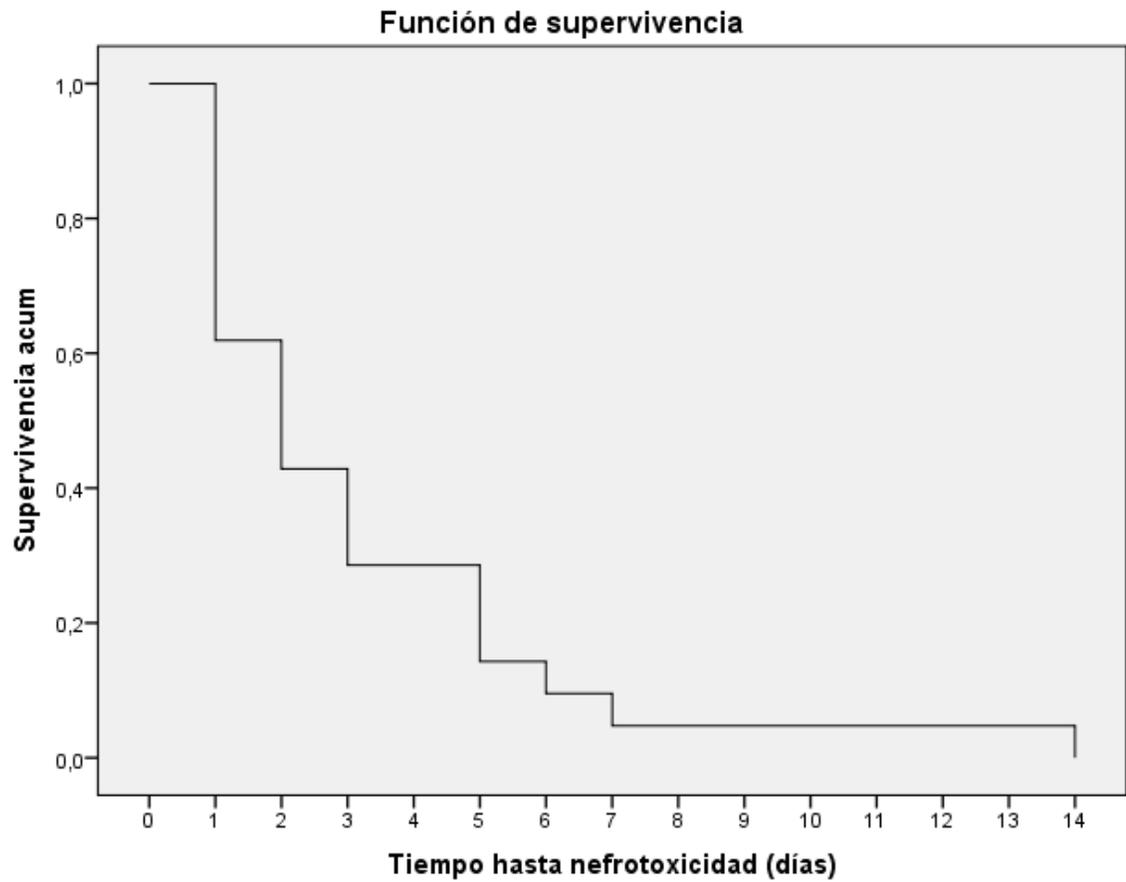


Gráfico 3. Curva de supervivencia para el evento nefrotoxicidad (n=21).

6.5. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Debido a que el análisis bivariado no evidenció significancia estadística para ninguno de los factores evaluados, el presente informe no incluye resultados para el análisis multivariado inicialmente propuesto.

7. DISCUSIÓN

El regreso de colistina a la práctica clínica actual reviste una preocupación ya conocida décadas atrás que se fundamenta en su alta toxicidad (6). Sin embargo aún existen muchas dudas en torno a la seguridad de este medicamento teniendo en cuenta que la literatura reporta incidencias de nefrotoxicidad en el rango de 0% a 60% (9,36,37).

La incidencia acumulada de nefrotoxicidad por el uso intravenoso de colistina en la población de estudio fue de 40,4%, lo cual es consistente con los antecedentes evaluados. No obstante, estos resultados deben ser analizados de manera cuidadosa frente a la evidencia citada puesto que la información descrita en los años 70 y 80 puede no ser comparable con los antecedentes recopilados en años más recientes.

En este sentido, es relevante considerar la heterogeneidad de las poblaciones analizadas, las diferencias en cuanto a prescripción y dosificación del medicamento y las diversas definiciones de falla renal aguda acogidas a lo largo del tiempo, lo cual afecta de manera directa el cálculo e interpretación de esta medida.

En el año 2013, Valour et al. (38) estudiaron el desenlace de interés centrados en población adulta con infección de piel y tejidos blandos encontrando una incidencia de nefrotoxicidad del 42,1%. A pesar de que este tipo de patología (categorizada en el presente estudio como enfermedad de ortopedia y traumatología) corresponde únicamente al 7,7% de la población analizada, existe una similitud importante entre los hallazgos aquí descritos y dicho antecedente.

Por su parte, Gauthier et al. (39) abordaron el estudio de adultos con sobrepeso y obesidad, en quienes la incidencia de nefrotoxicidad alcanza el 48%, mientras que Crass et al. (40) describen una incidencia del 29,8% en poblaciones de adultos con fibrosis quística. A diferencia de estos estudios, la población del presente estudio comprende pacientes con trasplante de órgano sólido (27,7%), enfermedades oncológicas (15,4) y enfermedades de tipo cardiovascular (13,8%); antecedentes patológicos para los que el desenlace no ha sido descrito con anterioridad.

Una de las principales diferencias que vale la pena resaltar corresponde a la metodología adoptada para la definición de falla renal aguda, la cual se encuentra sujeta a la preferencia del investigador en ausencia de un estándar de oro a la fecha (33).

A diferencia de los autores anteriormente mencionados, quienes utilizaron el sistema RIFLE para identificar y estadificar el desenlace de interés, el presente estudio se formuló de acuerdo con los criterios AKIN. Este hecho se reconoce como una limitación importante que podría tener un impacto en la magnitud de la incidencia de nefrotoxicidad reportada.

En comparación con el sistema RIFLE, los criterios AKIN establecen un marco de 48 horas para la evaluación de los niveles de creatinina sérica, reconociendo como falla renal aguda tanto el aumento del 50% de la creatinina sérica basal, como el aumento de creatinina sérica de 0,3 mg/dl (32).

Adicionalmente, los criterios AKIN evitan hacer referencia a cambios en la tasa de filtración glomerular centrándose únicamente en el seguimiento de los niveles séricos de creatinina, fundamentando el diagnóstico en dicho biomarcador y obviando la realización de cálculos adicionales (32).

Se presume que los criterios AKIN pueden facilitar el diagnóstico de la falla renal aguda aportando sensibilidad y especificidad al mismo (41), sin embargo es posible que este método recaiga en una sobrestimación de los casos de nefrotoxicidad identificados en comparación con el sistema RIFLE.

A pesar de esto, se aclara que durante el planteamiento y planeación del presente estudio se analizaron las ventajas y desventajas de ambos sistemas para la identificación del desenlace de interés, favoreciendo la selección de los criterios AKIN por guardar concordancia con la práctica clínica actual, lo cual permite establecer una línea de base para la comparación con estudios disponibles a futuro.

Otro aspecto diferencial de la presente investigación con respecto a los antecedentes estudiados consiste en la inclusión de la totalidad de los tratamientos con colistina administrados a pacientes adultos entre 2017 y 2018 independientemente de su duración, lo cual permite identificar con claridad todos los posibles casos de falla renal aguda durante el tratamiento con dicho medicamento y el momento en el que se presentan.

De acuerdo con el presente estudio, la mediana del tiempo hasta el desenlace fue 2 días (IC95% 0,9–3,1). Este hallazgo adquiere relevancia frente a los antecedentes presentados por Ceylan et al. (37), Pogue et al. (42) y Crass et al.

(40) –quienes reportan incidencias de nefrotoxicidad de 58,9%, 43% y 29,8% y respectivamente– ya que dichos autores excluyen de sus análisis aquellos pacientes cuyos tratamientos tuvieron una duración inferior a 48 horas.

Similarmente, Temocin et al. (43) y Desai et al. (44) –quienes reportan incidencias de nefrotoxicidad en población adulta de 48% y 35,9% respectivamente– definieron como criterio de exclusión todos los tratamientos cuya duración fuera inferior a 72 horas, lo cual podría generar la omisión de casos en donde el desenlace se manifiesta de manera temprana como sugiere la presente investigación.

Como se observa en el Gráfico 3, el 57,1% de los pacientes que presentaron falla renal aguda durante el tratamiento intravenoso con colistina manifestaron el desenlace durante los primeros dos días de tratamiento, es decir, durante las primeras 48 horas de exposición al medicamento.

En consecuencia, es posible que los antecedentes citados subestimen la incidencia de nefrotoxicidad por colistina al excluir todos aquellos pacientes que reciben menos de 48-72 horas de tratamiento intravenoso, ya que según el presente estudio, durante dicho periodo de tiempo ocurre una gran proporción de los casos identificados.

Por otra parte, el presente estudio identificó únicamente 2 casos de nefrotoxicidad (9,52%) en pacientes que recibieron entre 7 y 14 días de tratamiento, mientras que ningún paciente manifestó el desenlace después de dicho periodo (Gráfico 2). Este hallazgo es consistente con lo descrito por Ceylan et al. (37), quienes

encontraron que en el 78,8% de los casos la falla renal aguda se presentan durante los primeros 7 días de tratamiento.

Por ende, los resultados de esta investigación soportan lo referido por Ceylan et al. (37) y sugieren que la duración prolongada del tratamiento y la dosis acumulada de colistina no constituyen factores diferenciales en la manifestación de nefrotoxicidad.

Adicionalmente vale la pena mencionar que el presente estudio logró demostrar una asociación significativa entre variables como el peso del paciente y los niveles séricos de creatinina frente al desarrollo de nefrotoxicidad durante el tratamiento con colistina, siendo estos los únicos factores de riesgo identificados.

Más específicamente, se encontró que el peso de los pacientes que manifiestan nefrotoxicidad durante el tratamiento con colistina es significativamente mayor comparado con el peso de los pacientes que no manifiestan el desenlace ($p=0,010$; IC95% 2,9–20,3), hecho que también ha sido reconocido por Tsuji et al. (36) como un factor de riesgo para nefrotoxicidad.

Por otro lado, se encontró una diferencia significativa en los niveles de creatinina sérica basal (al inicio del tratamiento) comparando el grupo de pacientes que manifiesta el desenlace frente a los que no ($p=0,008$), lo cual sugiere que aquellos pacientes con antecedentes de disfunción renal pueden ser más propensos a manifestar o empeorar su falla renal durante el tratamiento con colistina.

En lo que respecta a los demás factores de riesgo evaluados, entre ellos la duración del tratamiento, la dosis acumulada de colistina y la administración

concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos, no fue posible demostrar su relación frente al desarrollo de falla renal aguda.

Si bien dichos resultados coinciden con Ceylan et al. (37) en lo que respecta a la duración del tratamiento y dosis acumulada de colistina como se mencionó anteriormente, encontramos que el presente estudio no logró evidenciar ninguna asociación entre la administración concomitante de otros nefrotóxicos y el desarrollo de nefrotoxicidad, a pesar de tratarse de un factor de riesgo abiertamente reconocido por autores como Pogue et al. (42) y Tsuji et al. (36).

En este sentido, consideramos que el presente estudio no contó con el poder necesario para observar el efecto de la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos partiendo del limitado número de casos disponibles: en la población de estudio solamente 20 pacientes recibieron nefrotóxicos al mismo tiempo que recibieron colistina por vía intravenosa. Más aún, el análisis del desenlace solo pudo ser completado para 16 de dichos 20 pacientes considerando la información disponible.

Otra de las limitaciones del presente estudio corresponde a la pérdida del seguimiento de 13 casos (20% de la muestra total) para los cuales fue imposible determinar el desenlace de interés en ausencia de la información requerida para evaluar el desarrollo de falla renal aguda durante el tratamiento con colistina.

Pese a que dicha limitación responde a la naturaleza retrospectiva de la metodología planteada, este hecho demuestra la necesidad de conducir estudios adicionales en donde sea posible captar y hacer seguimiento a un mayor número de casos, asegurando tanto el acceso a la totalidad de la información necesaria

para evidenciar el desenlace de interés, como el tamaño muestral necesario para mostrar diferencias, correspondiente en este caso a un total de 104 individuos considerando dos grupos de al menos 52 individuos.

Ahora bien, desde el punto de vista clínico, dicha limitación también demuestra la necesidad de contar con protocolos y guías terapéuticas que orienten la práctica clínica y garanticen la seguridad del uso de los medicamentos, sobre todo tratándose de colistina y de la alta tasa de nefrotoxicidad relacionada con su uso. En este caso, el seguimiento diario a los niveles séricos de creatinina debería garantizarse a todos los pacientes en tratamiento con dicho antibiótico, siendo este el insumo necesario para evaluar el desarrollo o no de nefrotoxicidad.

Finalmente, es preciso mencionar que aunque colistina ha vuelto a considerarse como una opción terapéutica para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes desde hace más de diez años, la falta de un estándar o criterio único para su dosificación que promueva la uniformidad en el uso de este medicamento también define una limitante para la comparación de los resultados aquí presentados a la luz de los antecedentes descritos.

A la fecha ya se encuentra disponible un consenso internacional para la utilización óptima de las polimixinas (36) publicado en enero de 2019, lo cual puede dar pie a una práctica clínica más homogénea que derive en investigaciones más comparables en un futuro.

8. CONCLUSIONES

El 40,4% de los pacientes que recibieron colistina por vía intravenosa entre 2017 y 2018 en un hospital de cuarto nivel de Bogotá desarrollaron nefrotoxicidad durante el tratamiento. A pesar del beneficio que supone el tratamiento de una infección complicada causada por gérmenes multirresistentes, el riesgo que implica el uso intravenoso de colistina debe igualmente ser considerado.

La mayoría de los casos (57,1%) ocurrió durante las primeras 48 horas de exposición al medicamento, mientras que no se identificó ningún caso de nefrotoxicidad después de transcurridos 14 días de tratamiento, lo cual permite afirmar que este efecto adverso se manifiesta de manera temprana y que para su detección se requiere un seguimiento clínico y paraclínico apropiado durante los primeros días de tratamiento. Estos resultados son consistentes con estudios previos y sugieren que el desarrollo de nefrotoxicidad asociado al uso de colistina no se ve influenciado por factores como la dosis acumulada y la exposición prolongada al medicamento.

El peso del paciente y los niveles de creatinina sérica basal constituyen factores de riesgo para el desenlace de nefrotoxicidad en la población de estudio. Sin embargo, no fue posible determinar la relación de dicho desenlace frente a otros factores de riesgo descritos en la literatura como la administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos por limitaciones en el poder del estudio.

La comparabilidad de los resultados aquí descritos se ve limitada por la heterogeneidad de las poblaciones analizadas, las diferencias en cuanto a

dosificación y prescripción del medicamento y las diversas definiciones de falla renal aguda acogidas a lo largo del tiempo, lo cual afecta de manera directa el cálculo de la incidencia de nefrotoxicidad y su interpretación.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* enero de 2009;48(1):1-12.
3. Sukkar E. Why are there so few antibiotics in the research and development pipeline? [Internet]. *The Pharmaceutical Journal.* 2013 [citado 27 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/why-are-there-so-few-antibiotics-in-the-research-and-development-pipeline/11130209.article>
4. Quora. Why Pharmaceutical Companies Aren't In A Rush To Address Increasing Antibiotic Resistance [Internet]. *Forbes.* [citado 27 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.forbes.com/sites/quora/2017/08/18/why-pharmaceutical-companies-arent-in-a-rush-to-address-increasing-antibiotic-resistance/>
5. Novartis stoppe ses recherches sur les antibiotiques [Internet]. *lesechos.fr.* [citado 27 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.lesechos.fr/12/07/2018/lesechos.fr/0301966049272_novartis-stoppe-ses-recherches-sur-les-antibiotiques.htm
6. Koch-Weser J. Adverse Effects of Sodium Colistimethate: Manifestations and Specific Reaction Rates During 317 Courses of Therapy. *Ann Intern Med.* 1 de junio de 1970;72(6):857.
7. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de mayo de 2005;40(9):1333-41.
8. OMS. La OMS actualiza la Lista de Medicamentos Esenciales con nuevas recomendaciones sobre el uso de antibióticos [Internet]. 2017 [citado 27 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/detail/06-06-2017-who-updates-essential-medicines-list-with-new-advice-on-use-of-antibiotics-and-adds-medicines-for-hepatitis-c-hiv-tuberculosis-and-cancer>

9. Colistin (colistimethate): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2017]. Disponible en:
https://www.uptodate.com.biblioteca.cardioinfantil.org/contents/colistin-colistimethate-drug-information?source=search_result&search=colistin%20colistimethate%20informaci%C3%B3n%20sobre%20f%C3%A1rmacos&selectedTitle=3~150
10. Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagn Microbiol Infect Dis*. diciembre de 2009;65(4):431-4.
11. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. junio de 2012;54(12):1720-6.
12. Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents*. abril de 2014;43(4):349-52.
13. Boletín GREBO. Número 9: Bogotá; 2017.
14. OMS. Seguridad del paciente [Internet]. [citado 16 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/topics/patient_safety/es/
15. Figueras, A., Vallano, A., & Narváez, E. (2003). Fundamentos metodológicos de los EUM. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Ministerio de Salud de Nicaragua. [citado 15 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/fundamentoseum.pdf>
16. Ainsworth GC, Brown AM, Brownlee G. Aerosporin, an antibiotic produced by *Bacillus aerosporus* Greer. *Nature*. 23 de agosto de 1947;159(4060):263.
17. Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE. Polymyxin and Related Peptide Antibiotics. *Annu Rev Biochem*. junio de 1977;46(1):723-63.
18. INVIMA - Consulta Datos de Productos [Internet]. Trámites en Línea - Consultas Públicas. [citado 29 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcm.jsp
19. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2006;6(9):589-601.

20. W. S. Yapa S, Li J, Patel K, Wilson JW, Dooley MJ, George J, et al. Pulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Inhaled and Intravenous Colistin Methanesulfonate in Cystic Fibrosis Patients: Targeting Advantage of Inhalational Administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 de mayo de 2014;58(5):2570-9.
21. Drug details - MICROMEDEX® [Internet]. COLISTIMETHATE SODIUM. [citado 29 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#close>
22. Grayson ML. Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs [Internet]. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012 [citado 29 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=527681>
23. Landersdorfer C, Nation R. Colistin: How should It Be Dosed for the Critically Ill? *Semin Respir Crit Care Med.* 2 de febrero de 2015;36(01):126-35.
24. Polymyxins: An overview - UpToDate [Internet]. [citado 3 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com.biblioteca.cardioinfantil.org/contents/polymyxins-an-overview?source=search_result&search=polymyxins%20an%20overview&selectedTitle=1~150
25. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia A. *Sanford guide to antimicrobial therapy 2017* [Internet]. 2017 [citado 3 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.r2library.com/Resource/Title/1944272003>
26. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis.* febrero de 2015;15(2):225-34.
27. Calderón Ospina CA, Guzmán Ramírez GM, Sarmiento Monroy JC, Gómez Angulo DL, Joya Higuera AY, Ríos Barajas LF, et al. Nefrotoxicidad inducida por medicamentos. *Médicas UIS.* 2011;24(1):65-82.
28. Madrudejos Mora R. Fármacos que deterioran la función renal. *FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria.* octubre de 2012;19(8):492-8.
29. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care Lond Engl.* febrero de 2006;10(1):R27.

30. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Alkanat M, Mungan S, Yulug E, et al. How Does Colistin-Induced Nephropathy Develop and Can It Be Treated? *Antimicrob Agents Chemother.* agosto de 2013;57(8):3463-9.
31. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* enero de 2015;87(1):62-73.
32. Classification Systems for Acute Kidney Injury: Background, RIFLE Classification, Acute Kidney Injury Network. 9 de agosto de 2018 [citado 21 de noviembre de 2018]; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1925597-overview>
33. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. *Clin Biochem Rev.* diciembre de 2016;37(4):153-75.
34. Calculadora de Grandària Mostral GRANMO [Internet]. Calculadora de Grandària Mostral GRANMO. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>
35. Amikacin (systemic): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate-com.ez.urosario.edu.co/contents/amikacin-systemic-drug-information?search=amikacina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~106&usage_type=panel&display_rank=1#F51959364
36. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* enero de 2019;39(1):10-39.
37. Ceylan B, Taniş M, Akkoyunlu ME, Çınar A, Kurt AR, Akkoyunlu Y, et al. Variables determining the development of colistin-associated renal impairment. *Wien Klin Wochenschr.* diciembre de 2016;128(S8):614-9.
38. Valour F, Dutronc H, Dinh A, Cazorla C, Pavèse P, Lesens O, et al. Difficult-to-treat Gram-negative bone and joint infections: efficacy and safety of prolonged intravenous colistin. *Int J Antimicrob Agents.* febrero de 2013;41(2):197-9.

39. Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, Cano E, Abbo L, Smith LB. Incidence and Predictors of Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Overweight and Obese Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* mayo de 2012;56(5):2392-6.
40. Crass RL, Rutter WC, Burgess DR, Martin CA, Burgess DS. Nephrotoxicity in Patients with or without Cystic Fibrosis Treated with Polymyxin B Compared to Colistin. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2017;61(4):e02329-16, /aac/61/4/e02329-16.atom.
41. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* febrero de 2013;6(1):8-14.
42. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity in a Large Academic Health System. *Clin Infect Dis.* 1 de noviembre de 2011;53(9):879-84.
43. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(4):318-20.
44. Desai K, Kazi M, Ajbani K, Munshi M, Rodrigues C, Soman R, et al. Clinical outcomes and safety of colistin in treatment of gram negative infections: A prospective observational study. *Egypt J Crit Care Med.* agosto de 2016;4(2):67-72.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1: Manual de codificación de las variables incluidas en el estudio.

No.	Nombre	Cluster	Tipo de variable	Objetivo relacionado	Respuesta
1	<i>Edad</i>	Demográfico	Cuantitativa continua	1	Numérica (años)
2	<i>Sexo</i>	Demográfico	Categórica dicotómica	1	0: Femenino 1: Masculino
3	<i>Peso</i>	Demográfico	Cuantitativa continua	1	Numérico (kilogramos)
4	<i>DxSec</i>	Clínica	Categórica politómica	2	Texto libre
5	<i>Comorb</i>	Clínica	Categórica politómica	2, 4	1: Oncológico 2: Cardiovascular 3: Metabólico 4: Vías biliares 5: Hepático 6: Renal 7: Trasplante de órgano sólido 8: Quirúrgico 9: Infeccioso 10: Ortopedia y traumatología 11: Neumológico 12: Neurológico
6	<i>Concomit</i>	Tratamiento	Categórica dicotómica	2, 4	0: No 1: Sí
7	<i>Fingreso</i>	Demográfico	Cuantitativa discreta	1	Fecha (dd/mm/aaaa)

No.	Nombre	Cluster	Tipo de variable	Objetivo relacionado	Respuesta
8	<i>Fegreso</i>	Demográfico	Cuantitativa discreta	1	Fecha (dd/mm/aaaa) 1: Bacteriemia 2: Traqueitis 3: Colección periesplénica 4: Sepsis de origen pancreático 5: Sepsis de origen biliar 6: Sepsis de origen abdominal 7: Neumonía 8: Sepsis de piel y tejidos blandos
9	<i>DxInf</i>	Infeccioso	Categórica politómica	2	9: Sepsis de origen pulmonar 10: Sepsis de origen no claro 11: Infección de sitio operatorio 12: Endocarditis 13: Osteomielitis 14: Infección de vías urinarias 15: Sepsis de origen urinario
10	<i>Microorg</i>	Infeccioso	Categórica politómica	2, 4	1: <i>E. aerogenes</i> 2: <i>E. cloacae</i> 3: <i>E. coli</i> 4: <i>K. oxytoca</i> 5: <i>K. pneumoniae</i> 6: <i>P. aeruginosa</i>

No.	Nombre	Cluster	Tipo de variable	Objetivo relacionado	Respuesta
11	<i>Finfex</i>	Infeccioso	Cuantitativa discreta	2	7: Polimicrobiana 8: Empírico Fecha (dd/mm/aaaa)
12	<i>TipoCult</i>	Infeccioso	Categoría politómica	2, 4	1: Hemocultivos 2: Lavado broncoalveolar 3: Esputo 4: Secreción 5: Líquido peritoneal 6: Coprocultivo 7: Secreción orotraqueal 8: Biopsia o tejido 9: Urocultivo 10: Sin cultivo
13	<i>Dosis</i>	Tratamiento	Cuantitativa continua	2	Numérico (miligramos)
14	<i>Finicio</i>	Tratamiento	Cuantitativa discreta	2	Fecha (dd/mm/aaaa)
15	<i>Ffin</i>	Tratamiento	Cuantitativa discreta	2	Fecha (dd/mm/aaaa)
16	<i>CultNeg</i>	Infeccioso	Cuantitativa dicotómica	2	0: No 1: Sí
17	<i>FCultNeg</i>	Infeccioso	Cuantitativa discreta	2	Fecha (dd/mm/aaaa)
18	<i>Crea0</i>	Clínica	Cuantitativa continua	2, 3	Numérico (miligramos/decilitro)
19	<i>Crea(n)</i>	Clínica	Cuantitativa continua	2, 3	Numérico (miligramos/decilitro)
20	<i>Mortal</i>	Desenlace	Cualitativa dicotómica	1, 2	0: No 1: Sí
21	<i>Nefrotox</i>	Desenlace	Cualitativa dicotómica	2, 3	0: No 1: Sí
22	<i>FNefrotox</i>	Desenlace	Cuantitativa discreta	2	Fecha (dd/mm/aaaa)
23	<i>Estancia</i>	Clínica	Cuantitativa discreta	1	Numérico (días)

No.	Nombre	Cluster	Tipo de variable	Objetivo relacionado	Respuesta
24	<i>EstanciaInf</i>	Infecioso	Cuantitativa discreta	1, 2	Numérico (días)
25	<i>DiasTto</i>	Tratamiento	Cuantitativa discreta	2, 4	Numérico (días)
26	<i>DiasNefrotox</i>	Tratamiento	Cuantitativa discreta	2, 3, 4	Numérico (días)
27	<i>DosisNefrotox</i>	Tratamiento	Cuantitativa continua	2, 3, 4	Numérico (miligramos)
28	<i>DiasCultneg</i>	Infecioso	Cuantitativa discreta	2, 4	Numérico (días)
29	<i>ConductaRAM</i>	Tratamiento	Cualitativa politómica	2	1: Suspender 2: Continuar sin cambios 3: Ajuste de dosis 4: Iniciar terapia de reemplazo renal

