Factores asociados a nefrotoxicidad por polimixina B en un hospital universitario de Neiva, Colombia. 2011-2015

Johanna Osorio, Jackeline Barreto, Claudia F. Samboni, Lina A. Cándelo, Luis C. Álvarez, Susana Benavidez, Roso P. Téllez, Dagoberto Santofimio, Jorge A. Ramos y Carlos A. Gomez

Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B experience from 139 cases at a tertiary university hospital in Colombia

Background: The rise of infections caused by multidrug-resistant Gram negative bacilli (MDR-GNB), added to paucity of newer therapy, have led to increase polymyxin B use, despite adverse renal toxicity profile. **Aim:** To determine the incidence and risk factors associated to acute kidney injury (AKI) and polymyxin B use, in patients with infections caused by MDR-GNB. **Methods:** A retrospective cohort, with a nested case-control study of adults who received polymyxin B for more than 48 hours at a tertiary university hospital in Colombia (2011-2015) was performed. AKI was defined by AKIN criteria. **Results:** Of 139 patients included in our study, 102 were male with median age of 49 years (IQR:28-64). Sixty-one patients (44%) developed AKI. Independent risk factors for development of AKI included: total polymyxin B daily dose (OR = 2.19, 95% CI, 1.04-4.64); length of stay at ICU (OR = 1.03, 95% CI, 1.00-1.06); nosocomial infection (OR = 6.43, 95% CI, 2.12, -19.47); and vasopressor use (OR = 5.38, 95% CI, 2.40-12.07). Mortality was higher among AKI-patients (58.6%) compared with non-AKI patients (25.6%) ($p = 0.001$). **Conclusion:** In this study, the rate of AKI associated to polymyxin B use was greater than reported in studies from last decade, and associated with increased mortality. AKI associated to polymyxin B use is likely multifactorial and aggravated by the critically ill state of patients suffering nosocomial infections caused by mdr-gnb.

Key words: polymyxin B; Acute Kidney Injury; AKIN criteria; multi-drug resistant bacilli. MDR-GNB.

Palabras clave: Injuria renal, polimixina B, bacilos gramnegativos multi-resistentes.

Grupo de Investigación Infecto Control, Neiva, Huila, Colombia (JO, JB, DS, JAR, CAG).

Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.

Departamento de Epidemiología (JB, CFS, LAC, LCA).

Hospital Universitario, Neiva, Huila, Colombia. (JB, CFS, LCA, SB, RPT, DS).

Fundación Universitaria Navarra, Neiva Huila, Colombia.

Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Genética y Biología Molecular (JO).

Universidad CES, Medellín-Colombia. (JAR).

Stanford University Hospital, Stanford, CA, USA.

Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine (CAG).

Establecimiento donde se realizó el trabajo: Hospital Universitario de Neiva, Colombia.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: no hubo.

Recibido: 15 de mayo de 2016

Aceptado: 3 de octubre de 2016

Correspondencia a:

Jackeline Barreto M.
jbarretomora@yahoo.es

Introducción

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), causadas por bacilos gramnegativos multi-resistentes (BGN-MR), representan un gran problema de salud pública mundial¹. En Estados Unidos de América, cada año se reportan dos millones de casos de infecciones causadas por especies multi-resistentes, determinando alrededor de 23.000 muertes². En hospitales de Latinoamérica y el Caribe, estos microorganismos representan una tasa mayor al 50% de las IAAS en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI)³. En Colombia, la tasa de resistencia de *Acinetobacter* spp a carbapenémicos supera el 50%, mientras *Pseudomonas aeruginosa* evidencia tasas de resistencia a imipenem alrededor de 22%. La diseminación exitosa de especies multi-resistentes entre hospitales colombianos en los últimos 10 años, aunado a las pocas opciones terapéuticas disponibles, ha tenido un gran impacto sobre la morbi-mortalidad⁴. En nuestra institución, en los últimos años, la tasa de resistencia a carbapenémicos en aislados provenientes de UCI de *Acinetobacter* spp, *P. aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* corresponde a 78, 33 y 11%, respectivamente^{5,6}.

Las opciones de tratamiento antimicrobiano para BGN-MR, son bastante limitadas y casi restringidas a polimixina B, colistín, fosfomicina y tigeciclina; así como combinaciones de las opciones anteriores con altas dosis de carbapenémicos y aminoglucósidos. Para la fecha de nuestro estudio (antes de 2015), ceftazidime/avibactam y ceftolozane/tazobactam, no se encontraban disponibles en nuestro medio.

El uso clínico extendido de polimixina B fue abandonado poco después de su introducción en la década de 1950 debido, entre otras razones, a las altas tasas de nefrotoxicidad, diferencias en la dosificación, perfil farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD-por sus siglas en inglés) incierto y la disponibilidad de opciones terapéuticas más seguras. No obstante, en la última década, ante el surgimiento y alta tasa de mortalidad en infecciones invasoras causadas por BGN-MR, polimixina B, en monoterapia o en combinación con otros antimicrobianos activos contra BGN-MR, permanece como el principal antimicrobiano usado para agentes de este tipo en nuestro medio^{1,7,8}.

Históricamente, la falla renal asociada al uso de polimixina B fluctúa entre 14 y 60%⁸⁻¹³. No obstante, estudios

recientes con polimixina B sugieren un panorama más favorable, mostrando que la incidencia de nefrotoxicidad es menos común, menos grave y principalmente reversible al discontinuar la terapia antimicrobiana. En Colombia y Latinoamérica, los datos de experiencias clínicas con el uso de polimixina B son escasos^{14,15}. Así, en el presente estudio nos propusimos encontrar los factores clínicos asociados a nefrotoxicidad por criterios AKIN (en inglés *Acute Kidney Injury Network*) en pacientes que reciben terapia con polimixina B intravenosa por más de 48 h.

Materiales y Métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, tipo cohorte histórica, con un análisis de casos y controles anidado. Dicha cohorte fue conformada por todos aquellos pacientes internados en el Hospital Universitario de Neiva, Colombia, que hubieran recibido polimixina B parenteral en el periodo comprendido entre 1 enero de 2011 y 30 junio de 2015, con el diagnóstico de infección por BGN-MR. Se les midieron las concentraciones séricas de creatinina al inicio, a los siete días y al final del tratamiento.

Se consideraron como casos aquellos que presentaron falla renal según criterios AKIN de definición y de gravedad de la disfunción renal aguda¹⁶ y como controles aquellos que no desarrollaron falla renal durante o al final de tratamiento con polimixina B. El presente estudio fue aprobado por el Comité local de Ética e investigación, según acta N° 002-002 del 24/02/15.

Población

Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados mayores de 18 años que recibieron polimixina B intravenosa, en monoterapia o en terapia combinada con otros antimicrobianos, por más de 48 h. Se excluyeron pacientes en terapia dialítica antes del inicio de polimixina B.

Las dosis y el uso de polimixina B, fueron regulados por el Departamento de Infectología, según la guía institucional de manejo de antimicrobianos. La dosis empleada fue de 15.000 a 25.000 UI/kg/día.

Se usaron otros fármacos nefrotóxicos concomitantes como vancomicina, amikacina, medio de contraste endovenoso, dipirone y anfotericina B deoxicolato (detalle en Resultados).

Mediciones y variables

Los datos demográficos y las características clínicas de los pacientes se obtuvieron de las historias clínicas. Se registraron de cada paciente las variables socio-demográficas y parámetros de laboratorio.

La revisión de historias clínicas fue realizada por tres médicos del Hospital Universitario de Neiva. El ingreso

de los datos se realizó por dos operadores independientes, con posterior conciliación de los datos por el investigador principal, a fin de detectar valores erróneos e información faltante.

Análisis estadístico

La información se ingresó en un programa estadístico electrónico computarizado (Stata versión 12). El análisis se hizo con base en la evaluación de los factores de riesgo asociados a la nefrotoxicidad por polimixina B y se compararon los grupos con y sin falla renal, de acuerdo a los valores de creatinemia realizada a los siete días, o al final de tratamiento en aquellos sin medición de creatinemia a los siete días. Las variables cuantitativas continuas se resumieron utilizando mediana e intervalo intercuartílico (RQI) según la distribución observada, mientras que las variables cualitativas se resumieron utilizando proporciones. El análisis bivariado para evaluar la asociación de las principales co-variables con la ocurrencia de falla renal, se llevó a cabo realizando contrastes o comparaciones de proporciones para las variables cualitativas, mediante los test de χ^2 o exacto de Fisher, según el caso, y para las variables cuantitativas se determinó inicialmente su patrón de distribución mediante métodos gráficos y el test de Kolmogorov-Smirnov y se realizaron pruebas de contraste de hipótesis para la diferencia de medias como la t student o la U de Mann-Whitney-Wilcoxon, así como también las diferencias de rangos y medianas. Para identificar variables asociadas a la presencia de falla renal se estimaron Odds Ratio y coeficientes de correlación de Spearman para las no paramétricas, con sus respectivos intervalos de confianza para cada variable. Por último, se realizó un análisis multivariado utilizando un modelo de regresión logística donde se incluyeron variables clínicas consideradas *a priori* asociadas al evento, así como también aquellas variables asociadas al mismo en el análisis bivariado. Se tomó como nivel de significancia estadística el valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se revisaron 486 registros clínicos de pacientes; 347 fueron excluidos (142 no se encontraron en archivo central, 93 con registros clínicos y de laboratorio incompletos y 112 por criterios de exclusión). En total 139 registros de igual número de pacientes cumplieron con los criterios seleccionados.

Las características socio-demográficas y las comorbilidades de los que desarrollaron falla renal y los que no presentaron falla renal, se presentan en la Tabla 1.

Entre los pacientes evaluados, 110 (79%) tuvieron alguna co-morbilidad, con predominio de patologías abdominales en aquellos que presentaron falla renal ($p = 0,026$).

Tabla 1. Características socio-demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio de pacientes que recibieron polimixina B

Variables		n (139)	Caso /Falla renal n = 61 (44%)	Control (no falla renal) n = 78 (56%)	p-valor ^a
Edad (años)		49 (RQI ^b 28-64)	51 (RQI 28,5-63)	46 (RQI 28-64)	0,763
Sexo	Masculino	102 (73,91%)	44 (73,33%)	58 (57,7%)	0,892
	Femenino	36 (26,09%)	16 (26,67%)	20 (25,64%)	
Co-morbilidades ^c		110 (79,14%)	51 (83,51%)	59 (75,64%)	0,251
Patología abdominal ^f		37 (26,62%)	22 (36,07%)	15 (19,23%)	0,026
Servicio	UCI ^d	95 (68,35%)	50 (81,97%)	45 (57,69%)	< 0,001
	Medicina Interna	10 (7,19%)	6 (9,84%)	4 (5,13%)	< 0,001
	Cirugía General	12 (8,63%)	2 (3,28%)	10 (12,82%)	< 0,001
	Ortopedia	9 (6,47%)	3 (4,92%)	6 (7,69%)	< 0,001
	Otros	13 (9,35%)	0 (0,00%)	13 (16,67%)	< 0,001
Días de hospitalización		51 (RQI 34,5-74,5)	42 (RQI 33-59)	58 (RQI 38-90)	0,030
UCI ^d		95 (68,35%)	50 (81,97%)	45 (57,69%)	< 0,001
IAAS ^e		107 (76,98%)	55 (90,16%)	52 (66,67%)	< 0,001
Cultivo de control		73 (52,52%)	25 (40,98%)	48 (61,54%)	0,016
Uso de vasopresor		64 (46,04%)	40 (65,57%)	24 (30,77%)	< 0,001
Choque		60 (43,17%)	37 (60,66%)	23 (29,49%)	< 0,001
Polimixina B previa		19 (13,67%)	4 (6,56%)	15 (19,23%)	0,045
Días de antimicrobiano		14 (RQI 8-19)	11 (RQI 8-15)	14 (RQI 10-20)	0,013
Dosis diaria endovenosa de polimixina B (millones de UI)		1,4 (RQI 0,75-1,50)	1,4 (RQI 1-1,5)	1,2 (RQI 0,75-1,5)	0,212
Creatinina sérica basal (mg/ml)		0,675 (RQI 0,43-1,06)	0,81 (RQI 0,44-1,4)	0,62 (RQI 0,43-0,95)	0,126
Creatinina sérica a los 7 días de tratamiento (mg/ml)		0,71 (RQI 0,45-1,31)	1,13 (RQI 0,74-1,66)	0,56 (RQI 0,36-0,67)	< 0,001
Creatinina sérica al final del tratamiento (mg/ml)		0,8 (RQI 0,49-1,41)	1,3 (RQI 0,8-1,91)	0,59 (RQI 0,35-0,8)	< 0,001
Creatinina sérica al egreso (mg/ml)		0,725 (RQI 0,50-1,18)	1,115 (RQI 0,7-1,8)	0,62 (RQI 0,44-0,87)	< 0,001
UCI temprana ^g		60 (43,17%)	33 (54,10%)	27 (34,62%)	0,021
Hemodiálisis temprana		7 (5,04%)	7 (11,48%)	0 (0,00%)	0,003
Hemodiálisis		16 (11,51%)	16 (26,23%)	0 (0,00%)	< 0,001
AKIN	1	21 (15,11%)	21 (34,43%)	0 (0,00%)	< 0,001
	2	19 (13,67%)	19 (31,15%)	0 (0,00%)	< 0,001
	3	21 (15,11%)	21 (34,43%)	0 (0,00%)	< 0,001
Falla renal criterios AKIN		61 (43,88%)	61 (100%)	0 (0,00%)	< 0,001
Muerte		54 (39,71%)	34 (58,62%)	20 (25,64%)	< 0,001

^aSe comprobó la existencia de diferencias significativas, por medio del test χ^2 (o test exacto de Fisher). ^bRQI: rango intercuartílico. ^cCo-morbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, VIH/SIDA y neurológicas; ^dUCI: Unidad de cuidados intensivos. ^eIAAS: Infecciones asociadas a la atención en salud. ^fPatología abdominales: cirugías abdominales con sus complicaciones. ^gUCI temprana: al iniciar polimixina B.

Figura 1. Uso concomitante de antimicrobianos.

Figura 2. Uso de otros agentes nefrotóxicos.

El servicio donde más se prescribió polimixina B, en aquellos pacientes que presentaron falla renal, fue UCI (81,9%) ($p < 0,001$).

Las IAAS tuvieron una frecuencia de 90,1% en aquellos que presentaron falla renal ($p < 0,001$).

El uso de un fármaco vasopresor y la presencia de *shock* fueron factores estadísticamente significativos en aquellos que presentaron falla renal ($p < 0,001$).

De acuerdo con los criterios AKIN, 61 pacientes (44%) presentaron falla renal siendo los criterios I y II de la clasificación AKIN los de mayor frecuencia ($p < 0,001$).

La mediana de días de tratamiento con polimixina B fue de 14 días en pacientes que no desarrollaron falla renal

(RIQ 10-20), en comparación con 11 días (RIQ 8-15) de los que sí presentaron falla renal ($p = 0,013$) (Tabla 1).

Fue significativo ($p < 0,001$) el incremento en la tasa de mortalidad de los pacientes que desarrollaron falla renal (58%) frente a los que no la desarrollaron (25%).

Otros efectos adversos asociados a polimixina B fueron: reacciones cutáneas e hiperpigmentación (14%), flebitis química (5%) y neurotoxicidad reportada en un paciente (0,72%).

Otros antimicrobianos de uso concomitante con polimixina B fueron carbapenémicos en 44 (31,6%), gliciliclinas 44 (31,6%) y cefalosporinas en 42 casos (30,2%).

Con relación a agentes nefrotóxicos se identificó el uso de vasopresor en 64 ocasiones (46,0%) siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$) para el desarrollo de nefrotoxicidad (Figura 2). Diez y nueve pacientes (13,6%) habían tenido exposición previa a polimixina B ($p = 0,045$).

Los factores de riesgo asociados a variables categóricas se describen en la Tabla 2. De forma interesante, la toma de cultivo de control (cuyo resultado podría interpretarse como un equivalente a resolución microbiológica de infección o relevante para orientar su manejo) se asoció como factor protector de falla renal (OR 0,43; IC 95% 0,21-0,91).

Los pacientes que presentaron falla renal tuvieron 4,1 veces más riesgo de morir durante la estancia hospitalaria (OR 4,11; IC 95% 1,87-9,10). Se encontró una correlación (Tabla 3) entre la gravedad de la falla renal según criterios AKIN y el valor de creatinemia basal (Rho: 0,17; IC 95% 0,00-0,33), con significación estadística ($p = 0,02$).

En el análisis multivariado se encontraron como

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a variables categóricas

Factor de riesgo	OR ^a	(IC ^b 95%)	p
Patología abdominal ^c	2,37	(1,03 – 5,52)	0,026
UCI ^d	5,24	(2,00 – 15,27)	0,002
IAAS ^e	4,58	(1,65 – 14,59)	< 0,001
Cultivo control	0,43	(0,21 – 0,91)	0,016
Vasopresor	4,29	(1,98 – 9,34)	< 0,001
Choque	3,69	(1,71 – 7,96)	< 0,001
UCI temprana ^f	2,23	(1,06 – 4,69)	0,021

^aOR: Odds ratio. ^bIC: intervalos de confianza. ^cPatología abdominales: cirugías abdominales y sus complicaciones. ^dUCI: Unidad de cuidados intensivos. ^eIAAS: Infecciones asociadas a la atención en salud. ^fUCI temprana: con inicio concomitante de polimixina B.

factores de riesgo independiente para falla renal: la dosis diaria de polimixina B por cada millón de unidades (OR 2,19; IC 95% 1,04-4,64), estancia en días en UCI (OR 1,03; IC 95% 1,00-1,06), presencia de IAAS (OR 6,43; IC 95% 2,12-19,47) y el uso de un fármaco vasopresor (OR 5,38; IC 95% 2,40-12,07) (Tabla 4).

Discusión

Nuestro estudio encontró una alta tasa de nefrotoxicidad (44%) asociada al uso de polimixina B. La frecuencia de nefrotoxicidad observada se encuentra dentro de los rangos ampliamente reportados en la literatura médica (14-60%)^{9,10,12,14-16}.

Confirmando los hallazgos previamente descritos por Oliveira, y cols.¹⁷, quienes reportaron que la nefrotoxicidad por polimixina B estaba asociada independientemente con el aumento de la mortalidad, nuestro estudio demostró un exceso de mortalidad en pacientes que desarrollaron falla renal aguda por polimixina B.

Estudios recientes sugieren que la frecuencia en intensidad de nefrotoxicidad por polimixina B es variable. Las políticas implantadas en nuestra institución -a través de guías de manejo clínico de antimicrobianos- son importantes para garantizar la seguridad de la administración de polimixina B. La recomendación institucional establece una dosificación entre 15.000-25.000 UI/kg/día y una frecuencia de administración no menor a 12 h.

Lo anterior está en línea con el estudio de Ouderkirk y cols., quienes emplearon esquemas de dosificación similares. No obstante, en dicho estudio se reportaron tasas de nefrotoxicidad más bajas (14%) comparadas con la nuestra y no se encontró asociación entre la dosis diaria de polimixina B y falla renal, en oposición a nuestro estudio¹⁰.

En el presente estudio, el valor de creatininemia basal fue asociado con mayor riesgo de nefrotoxicidad según la escala de AKIN, lo cual ha sido previamente comunicado por Bahlis y cols. y Akajagbor y cols.^{15,18}, quienes documentaron en sus estudios mayor nefrotoxicidad en pacientes con creatininemia anormal al inicio del tratamiento.

Abdelraouf y cols., describieron en su estudio que la dosificación cada seis horas podría tener implicaciones para la gravedad y la aparición de nefrotoxicidad más temprana asociada con polimixina B y que la dosificación una vez al día con la misma dosis diaria total, retrasaría la aparición de nefrotoxicidad sin afectar la actividad bactericida de fármaco.

Un interesante punto se desprendería de nuestros resultados, donde se observó que con infusiones cada 12 h puede desarrollarse falla renal, lo que sugiere un conjunto de eventos que van más allá de este aspecto⁹.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a variables continuas

Variable	Rho*	IC 95%	p
Días de hospitalización	-0,17	(-0,33 – 0,00)	0,047
Días de antimicrobianos	-0,21	(-0,36 – -0,04)	0,014
Dosis diaria de polimixina B	0,12	(-0,05 – 0,28)	0,164
Creatininemia inicial	0,17	(0,00 – 0,33)	0,048

*Rho: Correlación de spearman. IC: Intervalo de confianza

Tabla 4. Regresión logística para falla renal

Variable	OR ^a	IC ^b 95%	p
Dosis diaria de polimixina B	2,19	(1,04 – 4,64)	0,04
Días UCI ^c	1,03	(1 – 1,06)	0,025
IAAS ^d	6,43	(2,12 – 19,47)	< 0,001
Vasopresor	5,38	(2,4 – 12,07)	< 0,001

^aOR: odds ratio. ^bIC: intervalo de confianza. UCI: Unidad cuidados intensivos. ^dIAAS: Infección asociada a la atención en salud.

Finalmente, por medio de la regresión logística, se determinó que las IAAS, el uso de un fármaco vasopresor, la estancia prolongada en UCI y la dosis diaria de polimixina B aumentaron el riesgo para falla renal.

Maldonado y cols. y Restrepo y cols., describen a las IAAS como el efecto adverso más frecuente durante el cuidado del paciente y uno de los principales factores relacionados con morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados; encontrándose una prevalencia de 10,1 a 15,5 por 100 pacientes en los países en desarrollo^{19,20}. En nuestra institución, el comportamiento de la tasa anual de IAAS osciló entre 1,9 y 6,0 x 100 egresos hospitalarios durante el período de estudio^{21,6}.

El modelo de regresión logística mostró una fuerte asociación de falla renal con la dosis diaria equivalente de polimixina B mayor a 15.000/UI/kg/día, en forma similar a lo encontrado por Rigatto MH y cols., Tuon FF y cols. y Elias y cols, quienes demostraron la fuerte asociación entre dosis de 15.000-20.000 UI/kg/día y el riesgo de nefrotoxicidad^{11,22,23}.

La principal fortaleza de nuestro estudio consiste en el importante número de pacientes evaluado, que permitió identificar factores independientes asociados a la nefrotoxicidad por polimixina B.

Además, midió la tasa de falla renal aguda en una cohorte real y, por último, es el primer estudio sobre este aspecto que se realiza en Colombia, contribuyendo a la generación de conocimiento de utilidad para la elabora-

ción y actualización de las guías de práctica clínica, que pretenden mejorar la calidad en la atención en salud y promover la seguridad del paciente.

Entre las limitaciones del estudio se resalta que, por el diseño de casos y controles anidado en una cohorte histórica, se excluyó una importante proporción de las historias clínicas o registros potenciales por datos de laboratorio incompletos, como las concentraciones séricas de creatinina a los siete días, de los que faltaron 34 registros; siendo un primer sesgo de información y selección.

En el diseño del instrumento de recolección de variables no se tuvo en cuenta la clasificación de la escala de Charlson, medidas antropométricas como índice de masa corporal (IMC), peso y otros parámetros de laboratorio como albúmina. Adicionalmente la escala de Apache y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment* por su sigla en inglés), determinantes de gravedad de la enfermedad, fueron variables importantes no incluidas en nuestro estudio, por las características del diseño.

Conclusión

La incidencia de nefrotoxicidad asociada a polimixina B en Colombia es superior a la reportada en estudios recientes provenientes de E.U.A., aunque similar a experiencias latinoamericanas, como la de Brasil. Sin embargo, con respecto a la relación entre nefrotoxicidad y la administración de polimixina B, ésta ocurre en pacientes con infecciones graves por BGN-MR, que presentan además otros factores de riesgo para injuria renal como *shock*, co-morbididades o uso de un fármaco vasopresor. Del mismo modo, las dosis de polimixina B superiores a 15.000UI/kg/día, creatininemia basal elevada (falla renal previa) y adquisición de IAAS, son factores de riesgo fuertemente asociados con falla renal.

La aparición de injuria renal aguda no limita el uso de polimixina B a pesar de su perfil de nefrotoxicidad, por la carencia de nuevas opciones terapéuticas efectivas contra las infecciones graves por BGN-MR. Se requieren estudios adicionales con polimixina B, con pacientes in-

ternados en servicios diferentes a la UCI. De igual manera, en el escenario clínico se deben tomar en consideración los resultados de los estudios de PK/PD para maximizar la eficacia y disminuir la toxicidad del fármaco.

Agradecimientos. A Juan Carlos Aristizabal MSc. Asesor Estadístico, Epidemiólogo de la Universidad Javeriana, Cali, Colombia y Miguel Pinzón, Residente de Anestesiología, Especialista en Epidemiología, por su disposición y colaboración para el desarrollo del presente estudio.

Resumen

Introducción: El surgimiento de infecciones graves causadas por bacilos gramnegativos multi-resistentes (BGN-MR), sumado a la carencia de nuevas opciones terapéuticas efectivas, ha llevado a retomar el uso de polimixina B, a pesar de su perfil de nefrotoxicidad. **Objetivo:** Determinar la incidencia y factores relacionados con el desarrollo de nefrotoxicidad asociada al uso de polimixina B, en pacientes adultos con infecciones causadas por BGN-MR. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, analítico, tipo cohorte histórica, con un análisis de casos y controles anidado, realizado en un hospital universitario de tercer nivel de Colombia entre 2011 y 2015, en pacientes que recibieron polimixina B intravenosa por más de 48 h. **Resultados:** De 139 pacientes incluidos en el estudio, 61 (44%) desarrollaron falla renal aguda por criterios AKIN. Los factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad fueron: dosis diaria de polimixina B (OR 2,19; IC 95% 1,04-4,64), días de estancia en UCI (OR 1,03; IC 95% 1,00-1,06), presencia de infección nosocomial (OR 6,43; IC 95% 2,12-19,47) y requerimiento de fármacos vasopresores (OR 5,38; IC 95%: 2,40-12,07). **Conclusión:** La tasa de nefrotoxicidad observada en pacientes que recibieron polimixina B es considerable; su origen probablemente multifactorial y agravada por estado crítico de pacientes con infecciones nosocomiales por BGN-MR.

Referencias bibliográficas

- 1.- Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (10): 1351-70.
- 2.- Frieden T. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. CDC. US Department of Health and Human Services. 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 3.- Luna C M, Rodríguez-Noriega E, Bavestrello L, Guzmán-Blanco M. Gram-negative infections in adult intensive care units of Latin America and the Caribbean. *Crit Care Res Pract* [Internet]. 2014 [citado el 9 de noviembre de 2015]; 2014. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ccrp/2014/480463/abs/>
- 4.- Cortés J A, Leal A L, Montañez A M, Buitrago G, Castillo J S, Guzmán L, et al. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. *Braz J Infect Dis* 2013; 17 (3): 346-52.
- 5.- Osorio J, Ramos J A, Gómez C, Barreto J, Álvarez L C, Santofimio D. Guías de manejo Antibiótico HUHMP. 2.ª ed. Neiva; 2014. 114 p.
- 6.- González L, Toledo S, Parra Y, Santofimio D, Osorio J, Ramos J. Infecciones intrahospitalarias en servicios de medicina interna y cirugía del Hospital Universitario de Neiva, 2012. *Rev Fac Salud-RFS* 2015; 5 (2): 27-33.
- 7.- Pogue J M, Neelakanta A, Mynatt R P,

- Sharma S, Lephart P, Kaye K S. Carbapenem-resistance in Gram-negative bacilli and intravenous minocycline: an antimicrobial stewardship approach at the Detroit Medical Center. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (suppl 6): S388-S3893.
- 8.- Nation R L, Li J, Cars O, Couet W, Dudley M N, Kaye K S, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (2): 225-34.
- 9.- Abdelraouf K, Braggs K H, Yin T, Truong L D, Hu M, Tam V H. Characterization of polymyxin B-induced nephrotoxicity: implications for dosing regimen design. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (9): 4625-9.
- 10.- Ouderkirk J P, Nord J A, Turett G S, Kislak J W. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (8): 2659-62.
- 11.- Rigatto M H, Behle T F, Falci D R, Freitas T, Lopes N T, Nunes M, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2015; dku561.
- 12.- Kubin C J, Ellman T M, Phadke V, Haynes L J, Calfee D P, Yin M T. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect* 2012; 65 (1): 80-7.
- 13.- Justo J A, Bosso J A. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015; 35 (1): 28-33.
- 14.- Santa Botero D, Morales Pertuz C, Acosta Merlano R, others. Caracterización de pacientes tratados con polimixina B en el Hospital Militar Central durante el período de octubre 2008-febrero de 2010: eficacia y perfil de seguridad. 2013 [citado el 16 de septiembre de 2016]; Disponible en: <http://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/10295>.
- 15.- Bahlis L F, Diogo L P, Lemons D, Klaus D. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B at a tertiary care medical center. *J Bras Nefrol* 2015; 37 (4): 446-50.
- 16.- Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7 (6): 434-40.
- 17.- Oliveira M S, Prado G V, Costa S F, Grinbaum R S, Levin A S. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65 (4): 431-4.
- 18.- Akajagbor D S, Wilson S L, Shere-Wolfe K D, Dakum P, Charurat M E, Gilliam B L. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2013; 57 (9): 1300-3.
- 19.- Maldonado Lizarazo N A, Luna Villamil M A, Lopera Velásquez V, Robledo J, Robledo Restrepo C G. Caracterización de los programas de prevención y control de infecciones en instituciones hospitalarias de Medellín-Colombia, 2011. *Infectio* [Internet]. 2014 [citado el 16 de septiembre de 2016]; 17 (3). Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/site/portals/0/ojs/index.php/infectio/article/viewFile/620/597>.
- 20.- Restrepo A V, Valderrama M P, Correa A L, Mazo L M, González N E, Jaimes F. Implementación de la estrategia «Atención Limpia es Atención Segura» en un hospital de tercer nivel en Medellín, Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (3): 280-6.
- 21.- Fierro J D, Naranjo M A, Cabrera C, Ramos J A. Caracterización epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud en una IPS privada. Neiva 2013. *Rev Fac Salud-RFS* 2016; 7 (2): 29-34.
- 22.- Tuon F F, Rigatto M H, Lopes C K, Kamei L K, Rocha J L, Zavascki A P. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43 (4): 349-52.
- 23.- Elias L S, Konzen D, Krebs J M, Zavascki A P. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (10): 2231-7.