



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**CARRERA MEDICINA**  
**ARTÍCULO CIENTÍFICO**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE TÍTULOS DE MÉDICO CIRUJANO

USO DE COLISTIN Y SU RELACION CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE LA CLINICA LA MERCED DE LA  
CIUDAD DE QUITO DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2013 A JULIO DEL 2014

AUTORES:

VILLARREAL DE LA CRUZ KARLA STEFANÍA  
CASTRO ROBLES JOHN JAIRO

DIRECTOR:

AULESTIA FRANCISCO, MD

ASESOR METODOLÓGICO:

ORTIZ PATRICIA, MCS

**QUITO, OCTUBRE 2014**

## **AGRADECIMIENTO**

*Agradezco a mis papitos por su ejemplo y esfuerzo para mi formación personal y académica*

*Agradezco a mis hermanas y sobrinos que siempre me han brindado su apoyo y cariño*

*Agradezco a mi novio John Jairo que me ha entregado su amor y cuidado día a día y con quien comparto este logro*

*Agradezco a mis abuelitos y tíos que han estado a mi lado siempre*

Karla V.

*Agradezco a mis padres por brindarme cada día su amor, su apoyo y sus consejos, por enseñarme valores y ser mi ejemplo.*

*Agradezco a mi novia Karla por ser esa amiga incondicional que lucha junto a mí para alcanzar nuestros sueños y cumplir nuestras metas, por su amor y comprensión y hacer de esto posible*

*Agradezco a mis abuelitas, tíos y primos por estar siempre pendientes de mí y brindarme su cariño.*

John C.

*Agradecemos a la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y a sus docentes, en especial al Dr. Francisco Aulestia, Dra. Patricia Ortiz, tutores de este trabajo de grado y al Dr. Carlos Proaño como nuestro tercer lector.*

## **DEDICATORIA**

*Dedico esta investigación a Dios que es mi sostén y mi más grande amor y a mis padres por quienes me esfuerzo cada día para plasmar los valores y enseñanzas que me han inculcado.*

Karla V.

*Dedico este trabajo a Dios por otorgarme tantas bendiciones y día a día ser mi fuerza, luz y mi guía para seguir el camino correcto.*

John C.

**Título:**

“Uso de colistin y su relación con insuficiencia renal aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica la Merced de la ciudad de Quito durante el periodo de enero 2013 a julio del 2014”

**Lugar:**

El estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica la Merced en la ciudad de Quito

**Autores:**

Karla Stefanía Villarreal de la Cruz

John Jairo Castro Robles

Director de tesis: Dr. Francisco Aulestia

Director metodológico: Mcs. Patricia Ortiz

**LINEA DE INVESTIGACION EN LA QUE SE CIRCUNSCRIBE EL PROYECTO:**

Intervención clínica para mejorar la toma de decisiones clínicas y el proceso de atención médica.

## TABLA DE CONTENIDOS

### Contenido

AGRADECIMIENTO.....	I
DEDICATORIA.....	II
Título:.....	III
Lugar:.....	III
Autores:.....	III
LINEA DE INVESTIGACION EN LA QUE SE CIRCUNSCRIBE EL PROYECTO: .	III
TABLA DE CONTENIDOS.....	IV
INDICE DE TABLAS.....	VII
INDICE DE CUADROS.....	X
INDICE DE GRAFICOS.....	XI
ABREVIATURAS.....	XII
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	3
CAPÍTULO I.....	5
1.1 INTRODUCCIÓN.....	5
1.2 JUSTIFICACIÓN:.....	5
CAPITULO II.....	7
2.1 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.....	7
2.2 FISIOPATOLOGIA.....	8
2.3 NIVEL NEFRONAL.....	9
2.3.1 Vasoconstricción Intrarenal.....	10
2.3.2 Alteraciones de la filtración a nivel glomerular.....	10
2.3.3 Retrodifusión del filtrado glomerular.....	10
2.3.4 Obstrucción del lumen tubular.....	11
2.4 Nivel Celular.....	11
2.5 Respuesta molecular.....	12
2.6 Concepto de disfunción renal.....	13
2.7 Forma de presentación.....	14
2.8 CLASIFICACIÓN DE IRA.....	14
2.8.1 INSUFICIENCIA RENAL PRERENAL.....	14

2.8.2 INSUFICIENCIA RENAL PARENQUIMATOSA.....	15
2.8.2.1 Lesión directa del túbulo. ....	15
2.8.2.2 Lesión indirecta del túbulo. ....	16
2.8.2.3 Obstrucción intratubular .....	16
2.9 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POSTRENAL .....	17
2.10 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS – NEFROTOXICIDAD.....	18
2.10.1 VULNERABILIDAD RENAL A DROGAS TOXICAS .....	18
2.10.2 Necrosis Tubular Aguda Nefrotóxica.....	20
2.10.3 Nefritis túbulo intersticial aguda .....	20
2.11 CLASIFICACIONES RIFLE Y AKIN .....	21
2.12 COLISTIN (Polimixina E) .....	23
2.12.1 Propiedades Farmacocinéticas:.....	24
2.12.2 Efecto antibacteriano .....	25
2.12.3 Dosis Racional del Colistin .....	25
2.12.4 Efectos Adversos .....	27
CAPÍTULO III .....	29
METODOLOGIA.....	29
3.1 PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN.....	29
3.2 OBJETIVOS.....	29
3.2.1 General .....	29
3.2.2 Específicos.....	29
3.3 HIPÓTESIS. ....	30
3.4 METODOLOGÍA.....	30
3.4.1 Operalización de variables.....	30
3.4 DISEÑO DE ESTUDIO .....	34
3.4.1 MUESTRA.....	34
3.4.1.1 Tamaño de la muestra.....	34
3.4.1.2 Criterios de Inclusión .....	35
3.4.1.3 Criterios de Exclusión .....	35
3.5 Tipo de estudio .....	36
3.6 Procedimientos de recolección de información: .....	36
3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	36
CAPÍTULO IV .....	38

RESULTADOS .....	38
4.1 ANALISIS DESCRIPTIVO .....	38
4.1.1 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS .....	38
4.1.2 CARACTERISTICAS CLINCIAS .....	39
4.1.3 TRATAMIENTO CON COLISTIN.....	42
4.1.4 TRATAMIENTO CON OTROS FARMACOS NEFROTOXICOS .....	43
4.1.5 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA).....	44
4.2 ANALISIS BIVARIAL.....	46
4.2.1 RELACION ENTRE CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS Y DESARROLLO DE IRA .....	46
4.2.2 RELACION ENTRE CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES Y DESARROLLO DE IRA .....	47
4.2.3 RELACION ENTRE EL TRATAMIENTO Y DESARROLLO DE IRA .....	49
4.2.4 USO DE OTROS FÁRMACOS NEFROTÓXICOS Y EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA .....	51
CAPÍTULO V .....	53
5.1 DISCUSIÓN.....	53
5.2 LIMITACIONES.....	55
CAPÍTULO VI .....	56
CONCLUSIONES.....	56
6.2 RECOMENDACIONES .....	57
CAPÍTULO VII.....	58
ANEXOS .....	58
Formulario De Recolección De Datos.....	58
CAPITULO VIII .....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	60

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Edad de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva.....	38
Tabla 2. Sexo de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva.....	39
Tabla 3. Principales diagnósticos de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	39
Tabla 4. Condición clínica de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	40
Tabla 5. Complicaciones de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	41
Tabla 6. Uso de Ventilación Mecánica en los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva.....	41
Tabla 7. Terapia de sustitución renal en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	42
Tabla 8. Tratamiento con colistin en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	43
Tabla 9. Duración del tratamiento con colistin en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	43
Tabla 10. Uso de otros fármacos antibióticos nefrotóxicos y su concordancia con el antibiograma en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	44
Tabla 11. Antibióticos nefrotóxicos más usados en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	44

Tabla 12. Clearance de creatinina en los días 3 y 7 como predictor de insuficiencia renal en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	45
Tabla 13. Clearance de creatinina como marcador de IRA en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	45
Tabla 14. Relación entre el sexo de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	47
Tabla 15. Relación entre la edad de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	47
Tabla 16. Relación entre el diagnóstico de ingreso de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	48
Tabla 17. Relación entre los días de estancia en UCI y la hidratación de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	49
Tabla 18. Relación entre la ventilación mecánica de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	49
Tabla 19. Relación entre el uso de colistin en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	50
Tabla 20. Relación entre los días de uso de colistin y su dosis en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	50

Tabla 21. Relación entre el inicio empírico de colistin en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	51
Tabla 22. Relación entre el uso de otros fármacos nefrotóxicos en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.....	51

## **INDICE DE CUADROS**

Cuadro 1. Factores de Riesgo que aumentan la vulnerabilidad renal a nefrotoxinas.....	19
Cuadro 2. Criterios Rifle.....	22
Cuadro 3. Criterios AKIN.....	22

## **INDICE DE GRAFICOS**

Gráfico 1. Principales diagnósticos de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.....	40
Gráfico 2. Desarrollo de IRA en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos con uso de otros fármacos nefrotóxicos.....	46

## **ABREVIATURAS**

<b>CrS</b>	Creatinina sérica
<b>BUN</b>	Nitrógeno uréico sanguíneo
<b>CBA</b>	Base de colistina
<b>CMS</b>	Colistimetato de sodio
<b>ETA</b>	Enfermedad tubular aguda
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>FPR</b>	Flujo plasmático renal
<b>FRA</b>	Falla Renal aguda
<b>GMDR</b>	Germen multi-drogo-resistente
<b>IRA</b>	Insuficiencia renal aguda
<b>NTA</b>	Necrosis tubular aguda
<b>TFG</b>	Tasa de filtrado glomerular
<b>VM</b>	Ventilación mecánica

## RESUMEN

En las unidades de cuidados intensivos (UCI) de nuestro país el aumento de infecciones por bacilos gramnegativos multiresistentes y la falta de nuevas alternativas terapéuticas, han obligado al creciente uso de colistin endovenoso teniendo como una de las principales complicaciones el desarrollo de Insuficiencia Renal Aguda (IRA)

**Objetivo:** El objetivo fue determinar la relación entre el uso de colistin y el desarrollo de insuficiencia renal aguda en la unidad de terapia intensiva de la Clínica La Merced de Quito. Además se busca conocer las comorbilidades y condiciones clínicas de cada paciente y relacionarlas como factores coadyuvantes al desarrollo de insuficiencia renal aguda por el uso de colistin.

**Metodología:** El tipo de estudio fue una cohorte histórica donde se evaluó el desarrollo de IRA por exposición o no, al uso de colistin en pacientes de terapia intensiva. Se consideró una muestra de 174 pacientes, 58 pacientes que conformaron una cohorte de expuestos los cuales recibieron colistin como tratamiento para sus condiciones clínicas y una cohorte de no expuestos en quienes se usó otros antibióticos, este último grupo se subdividió en otros fármacos antibióticos nefrotóxicos categorizados por familias. Se cumplió con los criterios de inclusión y exclusión de la muestra tomada en el periodo de 1 de Enero del año 2013 al 31 de Julio de 2014.

Se realizó descripción de variables para establecer la caracterización de la Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y un análisis bivariado para determinar el riesgo de desarrollo de IRA por uso de colistin y otros fármacos nefrotóxicos. Para las variables cuantitativas que no tuvieron una distribución normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para las variables cualitativas se usó tablas de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ). En cualquier caso aceptamos un valor de P igual o menor a 0.05 como significativo. El cruce de variables se realizó mediante el uso del programa estadístico SPSS 22.

**Resultados:** Los pacientes que forman parte de este estudio fueron 174. El 33,3 % usaron colistin y el resto usó otros fármacos nefrotóxicos. El promedio de edad de los pacientes que usaron colistin fue de 49 años ( $\pm 17$ ) con un rango entre 19 – 69 años. Este estudio encontró que la edad tiene influencia sobre el desarrollo de IRA,

mientras mayor sea la edad del paciente, mayor es el riesgo de presentar IRA por el uso de colistin. El uso de ventilación mecánica en los pacientes aumenta el riesgo para el desarrollo de IRA a los 7 días, pues el estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa. En esta investigación se evidenció que el uso de colistin es un factor predisponente para el desarrollo de IRA ya que se observó que el 44,8% de pacientes que lo usaron desarrolló IRA al séptimo día. Las dosis de colistin que se usó en los pacientes fueron de 100, 125 y 150 mg. En los pacientes que se usó una dosis mayor se encontró mayor fallo renal. La duración del uso de colistin tiene relación con el desarrollo de IRA, este estudio encontró que mientras mayor sea el tiempo de uso de colistin mayor es el riesgo de desarrollar IRA. El promedio de días de pacientes que usaron colistin y desarrollaron IRA fue de 9,7 días ( $\pm 4.2$ ). Se demostró que el desarrollo de IRA era estadísticamente significativo al séptimo día y no al tercer día. El uso de otros fármacos nefrotóxicos como carbapenémicos, ureidopenicilinas y penicilinas aumenta el riesgo de desarrollar IRA a los 7 días de su uso. Sus resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados del estudio evidencian que el colistin y antibióticos usados en UCI son potencialmente nefrotóxicos, ya que el 33,9% de los pacientes desarrollaron IRA al séptimo día. Los pacientes que desarrollaron IRA por uso de colistin fue 44.8% en 58 pacientes como cohorte de expuestos y el desarrollo de IRA en pacientes que usaron otros fármacos nefrotóxicos fue de 28.4% en 116 pacientes como cohorte de no expuestos.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia renal aguda (IRA), colistin, dosis, otros fármacos nefrotóxicos, pacientes de terapia intensiva, diagnóstico, Clearance de creatinina.

## ABSTRACT

In intensive care units (ICU) of our country increased infections with gram-negative bacilli multiresistant and lack of new therapies, have forced the increasing use of intravenous colistin having as one of the major complications developing Acute Renal Failure (IRA)

**Objective:** The objective was to determine the relationship between the use of colistin and the development of acute renal failure in the intensive care unit of the Hospital La Merced de Quito. Also we want to know comorbidities and clinical conditions of each patient and relate as aids to the development of acute renal failure by use of colistin factors.

**Methodology:** The type of study was a historical cohort in which the development of ARF exposure or not, the use of colistin in intensive care patients was evaluated. A sample of 174 patients, 58 patients formed a cohort exposed who received colistin as treatment for their medical conditions and not exposed cohort in whom other antibiotics used were considered, the latter group was subdivided into other nephrotoxic antibiotic drugs categorized by families. He met the inclusion and exclusion criteria of the sample taken in the period from January 1, 2013 to July 31, 2014.

Description of variables was performed to establish the characterization of Acute Renal Failure (ARF) and Bivariate analysis to determine the risk of development of ARF by use of colistin and other nephrotoxic drugs. For quantitative variables were not normally distributed the Mann-Whitney U test was used for qualitative variables and chi-square tables ( $\chi^2$ ) was used. In any case accept a P value equal to or less than 0.05 as significativo. El crossing variables was performed using the SPSS 22.

**Results:** Patients who are part of this study were 33.3% used 174. colistin and the rest used other nephrotoxic drugs. The average age of patients who used colistin was 49 years ( $\pm 17$ ) with a range of 19-69 years. This study found that age influences the development of ARF, as higher the age of the patient, the greater the risk of IRA for use of colistin. The use of mechanical ventilation in patients increases the risk for development of ARF after 7 days, as the study showed a statistically significant difference. This research showed that the use of colistin is a

predisposing factor for the development of ARF factor since it was observed that 44.8% of patients who developed ARF used the seventh day. Colistin dose which was used in the patients were 100, 125 and 150 mg. In patients with increased dosage was increased renal failure was found. The duration of use of colistin is related to the development of ARF, this study found that the greater the airtime of colistin increased the risk of developing ARF. The average number of days patients using colistin and developed ARF was 9.7 days ( $\pm$  4.2). Showed that the development of ARF was statistically significant at the seventh day and not on the third day. The use of other nephrotoxic drugs like carbapenems, penicillins ureidopenicillins and increases the risk of developing ARF after 7 days of use. Their results showed statistically significant differences. The study results show that the colistin and antibiotics used in ICU are potentially nephrotoxic, as 33.9% of patients developed ARF on the seventh day. Patients who developed ARF by use of colistin was 44.8% in 58 patients and exposed cohort and the development of ARF in patients using other nephrotoxic drugs was 28.4% in 116 patients and unexposed cohort.

**KEYWORDS:** Acute renal failure (ARF), colistin, dosage, other nephrotoxic drugs, patients in intensive care, diagnostic, creatinine clearance.

# CAPÍTULO I

## 1.1 INTRODUCCIÓN

En las unidades de cuidados intensivos (UCI) de nuestro país el aumento de infecciones por bacilos gramnegativos multiresistentes y la falta de nuevas alternativas terapéuticas, han obligado al creciente uso de colistin endovenoso teniendo como una de las principales complicaciones el desarrollo de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) se calcula que un 30% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos tendrán Insuficiencia Renal Aguda (IRA) (1) triplicando la estadía hospitalaria (2) y produciendo una alta mortalidad a pesar de las nuevas técnicas de reemplazo de la función renal. (3)

Cabe destacar que las serias repercusiones del desarrollo de falla renal en el paciente crítico se extiende más allá de su estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos ya que de los supervivientes, solo el 50% recuperará la función renal de manera completa, un 45% la recuperará de manera parcial y un 5% no recuperará la función renal (4)

En estas circunstancias es fundamental conocer el desarrollo de IRA por fármacos nefrotóxicos como el colistin. La anticipación mediante la identificación de factores que pueden determinar un aumento de probabilidad de que un paciente desarrolle FRA, en este sentido juega un papel fundamental.

En esta investigación se presentan los resultados de un estudio de tipo cohorte histórica que se desarrolló para establecer la relación entre el uso de colistin y el desarrollo de IRA en pacientes críticos atendidos en la Clínica La Merced

## 1.2 JUSTIFICACIÓN:

La IRA es una enfermedad que se puede prevenir tratando adecuada y precozmente las causas que la producen. En nuestro país, al momento no existen estudios relacionados con las características clínicas de la insuficiencia renal aguda en pacientes de UCI ni la relación de esta patología con el uso de colistin. Este estudio

busca ser el punto de partida para demostrar la relevancia que tiene este efecto adverso del colistin sobre el pronóstico del paciente de UCI. Además de la carencia de información que existe al momento exceptuando escasos reportes, la mayor parte de los datos sobre la epidemiología y características de los pacientes que han desarrollado insuficiencia renal aguda por uso de colistin provienen de otros países. No hay razones para suponer que el comportamiento del fármaco dentro de la población de nuestro país es diferente pero sin duda resultaría de utilidad disponer de información analítica sobre uno de los principales efectos adversos del colistin ya que a lo largo de este periodo se ha incrementado su uso dentro de la unidad de terapia intensiva.

La revisión bibliográfica que se realizó nos ha planteado una serie de posibilidades que aumentan el riesgo de desarrollar una insuficiencia renal aguda por uso de colistin, por esta razón se seleccionó algunos factores de riesgo y agentes modificables que influyen no solo sobre el desarrollo de insuficiencia renal aguda por uso de colistin sino también el tiempo de desarrollo de la enfermedad y si requiere o no terapia de sustitución renal.

En estudios internacionales se han encontrado datos con porcentajes muy variables entre un 10 al 60%, por lo cual es importante determinar cuál es el porcentaje en nuestro país y poder obtener comparaciones respecto a factores de riesgo asociados y características clínicas que ocupan también un lugar importante en la IRA como es el manejo de la hidratación y el diagnóstico de ingreso del paciente a UCI. De igual manera es fundamental determinar si los índices de fallo renal se encuentran sobrevalorados al atribuir alteraciones de la función renal que pueden tener otro origen. Por esta razón se determinan variables como terapia antimicrobiana coadyuvante que establezca compromiso renal ya que estudios internacionales demuestran que similares características se observan también en pacientes manejados con otros fármacos.

## CAPITULO II

### 2.1 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Se define como falla renal aguda (FRA) al síndrome clínico caracterizado por un abrupto deterioro y generalmente reversible del filtrado glomerular que origina fallo de la homeostasis renal producto de una incapacidad del riñón para regular el balance hidroelectrolítico, ácido- base y la retención de solutos nitrogenados derivados del catabolismo proteico lo cual se traduce en un aumento de urea y creatinina en sangre. La etiología de la IRA en los pacientes críticos es multifactorial dando lugar al daño renal secundario a la interacción de diferentes noxas sobre el riñón. (1)

En la actualidad existen muchas formas de definir la Insuficiencia Renal Aguda pero en la UCI por lo general se toma como parámetro el aumento repentino de la creatinina plasmática mayor a 2 mg/dl en pacientes con función renal previa normal. (2,3)

En la población general la incidencia es del 2 al 5 %, este valor aumenta si se consideran algunos antecedentes y comorbilidades aumentando su morbimortalidad hasta 10 a 15 veces más que en la población general. La mortalidad de esta enfermedad en cuidados críticos es mayor al 50 % (3)

A pesar de los adelantos terapéuticos incorporados en las últimas décadas la IRA mantiene una elevada mortalidad constituyéndose en un problema médico vigente. La incidencia de IRA en un hospital de adultos con servicios de medicina, cirugía y ginecología oscila entre 2 y 5% y se eleva a un rango entre 6 y 23% en unidades de cuidados intensivos. (4,5, 6, 7,8)

En los últimos años se está observando un aumento en la incidencia de fracaso renal agudo, así como un incremento en la morbimortalidad asociada con el mismo, esto junto con estudios recientes muestra que el fallo renal agudo es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de complicaciones no renales y que contribuyen de manera independiente a la morbilidad del paciente. (6)

Actualmente se sabe que la IRA se observa tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario e incide en todas las especialidades médicas y quirúrgicas, por lo que todo médico debe conocerla y prevenirla.(9)

La incidencia y la etiología de la IRA no sólo varían con la edad del paciente sino también con el estado general del mismo, sus comorbilidades y el uso de terapia farmacológica establecida (4) por lo que esta enfermedad está muy relacionada con la patología base y por tanto puede decirse que el pronóstico final de la IRA depende tanto de un manejo correcto de la etapa aguda como también de la etiología causal.

La IRA no constituye una sola enfermedad más bien denota un grupo heterogéneo de cuadros que comparten manifestaciones diagnósticas comunes específicamente: incremento en la concentración de BUN(nitrógeno ureico sanguíneo) o urea, incremento en la concentración plasmática o sérica de creatinina (Cr) o ambos factores que se acompaña a menudo por disminución en el volumen de orina. La intensidad de la IRA puede variar desde un cuadro asintomático con cambios transitorios en los parámetros de laboratorio del índice de filtración glomerular, en la regulación efectiva del volumen circulante y anormalidades electrolíticas y ácido-básicas. (10)

## **2.2 FISIOPATOLOGIA**

Tres anormalidades básicas en la función renal están presentes en la falla renal aguda intrínseca: la obstrucción intratubular, la fuga de filtrado glomerular a través del epitelio tubular lesionado, y el deterioro de la filtración glomerular secundario a la liberación de sustancias vasoactivas que alteran el flujo, la presión y el coeficiente de filtración en los capilares glomerulares. (2,15)

Los riñones son órganos que tienen una gran suplecia sanguínea, reciben entre el 20 y el 25% del gasto cardíaco y solamente son responsables del 0.5% del peso corporal. La suplecia sanguínea renal es alrededor de 400cc/100g/minuto y tiene un alto consumo de oxígeno pero dado su gran flujo sanguíneo la diferencia arteriovenosa de oxígeno a través del riñón es pequeña.(10) Basados en los

conceptos anteriores es fácil comprender que la isquemia es un evento importante en el desarrollo de la falla renal aguda

Uno de los conceptos fisiológicos más importantes en la hemodinamia intrarrenal es el de la autorregulación.(6) Cuando hay cambios bruscos en la presión media de la arteria renal hay pequeñas variaciones en el flujo sanguíneo renal, se postula que esto se da porque existe una respuesta miogénica en la arteria aferente del glomérulo renal la cual detecta un aumento en la tensión de la pared vascular en los casos de incremento en la presión de perfusión; generando una contracción automática de las fibras de músculo liso del vaso sanguíneo la cual se traduce en una elevación de la resistencia, tratando de mantener un flujo constante a pesar del aumento de la presión de perfusión. (16)

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, la IRA posee una fisiopatología compleja por lo que se han planteado diversas teorías para explicar el daño renal después de un evento isquémico o tóxico, por lo que se toma en cuenta como una de las posibles explicaciones a la enfermedad tubular aguda (ETA) (17,18) siendo su clasificación anátomo-funcional:

- Nivel Nefronal
- Nivel Celular
- Nivel Molecular (10)

### **2.3 NIVEL NEFRONAL**

Está ligado a la relación de la perfusión sanguínea glomerular donde participan fuerzas para la generación del ultrafiltrado. Las presiones involucradas en la filtración glomerular pueden afectarse por vasoconstricción de la arteriola aferente o vasodilatación de la arteriola eferente, es decir caída de la presión hidrostática capilar, obstrucción tubular por aumento de presión hidrostática en el espacio de Bowman o modificaciones de la membrana glomerular. (10,19)

Esto está dado por 4 fenómenos que afectan la filtración glomerular:

- Vasoconstricción Intrarenal
- Alteraciones de la filtración a nivel glomerular

- Retrodifusión del filtrado glomerular
- Obstrucción del lumen tubular

### **2.3.1 Vasoconstricción Intrarenal**

En general se habla de trastornos que lleven a una disminución en la perfusión sanguínea renal y que induzca hipovolemia, disminución del gasto cardíaco. Todos estos fenómenos que provocan hipovolemia hacen que haya un descenso de la presión media general, que se detecta por menor distensión de los baroreceptores arteriales carotídeos y cardíacos. Esto desencadena a su vez una serie coordinada de respuestas neurohormonales orientadas a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial; comprenden activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como liberación de vasopresina arginina. (10, 17,20)

### **2.3.2 Alteraciones de la filtración a nivel glomerular**

Está dado por reducción de la capacidad de filtración de la membrana glomerular o coeficiente de ultrafiltración por edema de la célula endotelial del capilar glomerular, agregado a esto hay aumento de la concentración de factores vasoconstrictores como endotelina-1 y tromboxano A<sub>2</sub>. El aumento de la actividad contráctil observado in vitro, provoca reducción del área filtrante efectiva al reducirse el área de la pared capilar libre. (10, 15, 21)

### **2.3.3 Retrodifusión del filtrado glomerular**

Se origina desde el lumen del túbulo proximal hacia la red capilar peritubular y de allí hacia la circulación general. El desprendimiento del epitelio dañado y exposición de la membrana basal sin la impermeabilidad propia del túbulo renal

dejan un lecho cruento a través del cual es permeable el fluido tubular filtrado. (10,19)

### **2.3.4 Obstrucción del lumen tubular**

La obstrucción se da por detritus celulares y células epiteliales desprendidas en el túbulo proximal. Esta obstrucción aumenta la presión hidrostática que supera la presión positiva del capilar glomerular, haciendo que la filtración glomerular se detenga. Este incremento de la presión intratubular acentúa la retrodifusión de filtrado desde túbulo hacia intersticio. La sumatoria de nefronas no filtrantes se refleja en la caída de la filtración glomerular global y retención de productos nitrogenados. (2, 10, 21,22)

## **2.4 Nivel Celular**

La célula tubular responde de dos formas a la injuria: regeneración celular o muerte; la regeneración es iniciada por células epiteliales sobrevivientes que interactúan con leucocitos para provocar liberación de factores de crecimiento que conducirán a la reepitelización y restablecimiento de las funciones tubulares. Por el contrario, aquellas células que sufrieron daño de mayor magnitud tendrán como destino la muerte celular. (16)

Frente a situaciones de daño irreparable del material genético se pone en marcha una cascada enzimática que conduce a la degradación del DNA y reabsorción celular sin inflamación. Las células sobrevivientes tienen la posibilidad de sintetizar factores de crecimiento que promueven la regeneración de nuevas células en el túbulo. (2, 23) Aquellas células que sobreviven al daño inicial presentan diversas alteraciones estructurales y funcionales agrupadas como disfunción celular. (23)

La isquemia renal provoca desorganización del citoesqueleto epitelial y se produce desplazamiento de proteínas dentro de la membrana celular a sitios no habituales. La enzima Na-K-ATPasa migra desde la zona basolateral hacia la apical,

provocando reducción e incluso inversión el transporte de sodio unidireccional desde lumen tubular hacia intersticio peritubular. Producto de la mayor oferta de sodio hacia el túbulo distal, se gatilla el reflejo de feed-back túbuloglomerular que provoca constricción de la arteriola aferente y caída de la filtración glomerular. (10,16)

Las integrinas, proteínas involucradas en adhesión intercelular, al reubicarse en la cara apical facilitan la adherencia del epitelio con células que se han desprendido, formando conglomerados que ocluyen el lumen tubular. Esta situación eleva la presión hidrostática intratubular hasta provocar el cese la filtración glomerular. (24)

Las fosfolipasas A2 son una familia de enzimas que hidrolizan fosfolípidos de la membrana citoplasmática, liberando ácidos grasos y lisofosfolípidos. Durante la isquemia se produce activación de estas enzimas reactivas a calcio que atacan las membranas celulares y aumentan la permeabilidad celular y mitocondrial, disipándose el gradiente de sodio entre a ambos lados de la membrana interna de la mitocondria. (18,24)

También existe un aumento en la cantidad normal de neutrófilos en la falla renal aguda isquémica. La unión de integrinas de los neutrófilos a moléculas de adhesión intercelular permite la migración de leucocitos hacia el tejido adyacente; esta migración hacia intersticio provoca daño mediante liberación de radicales libres de oxígeno, enzimas proteolíticas como colagenasas, elastasas, mieloperoxidasas y promueve la migración de otras células inflamatorias. (10,24)

## **2.5 Respuesta molecular**

La isquemia tisular produce activación de genes involucrados en multiplicación celular, fosforilación de proteínas y modificaciones del citoesqueleto. (25) Se pueden dividir arbitrariamente en genes que incrementan su expresión y genes que la reprimen. Los genes que aumentan su expresión participan en procesos de regeneración o muerte celular o tienen un rol inflamatorio (citoquinas, moléculas de adhesión). Por otra parte, la represión de genes expresados en forma permanente en situación de normalidad tendría relación con la necesidad de ir a diferenciación

celular y derivar a un fenotipo celular primitivo capaz de entrar en multiplicación celular y regeneración tubular. (24)

## **2.6 Concepto de disfunción renal**

Los pacientes graves tienen a menudo alteraciones de la función renal de grado variable (25, 26,27) .Para definir estos cambios se ha utilizado el término de disfunción renal, esto permite incluir los diversos cambios que pueden presentarse en el funcionamiento del riñón de los pacientes de alto riesgo, siguiendo la historia natural de la falla renal aguda. (4,15) De acuerdo con lo anterior el estado funcional del riñón se puede clasificar en cuatro grados o estadios: (26)

- Función renal normal; en este estadio también se incluyen a los pacientes que tienen hiperfiltración (riñón hiperdinámico).
- Disfunción renal mínima (oliguria fisiológica).
- Disfunción renal moderada (azoemia prerrenal).
- Disfunción renal severa (insuficiencia renal aguda verdadera) (25,26, 27,28, 29)

### *Oliguria fisiológica.*

Es la respuesta normal del riñón a la disminución de su perfusión, ocasionada por cambios hemodinámicos o por reducción del volumen circulante efectivo, que a su vez causa hipoperfusión cortical y decremento del filtrado glomerular y del flujo urinario.(11, 25) No afecta el funcionamiento tubular pero pone a prueba su capacidad para el ahorro de agua y solutos y se puede revertir fácil y rápidamente si se trata oportunamente. (15)

### *Disfunción renal moderada.*

Es el conjunto de cambios de la función renal (disminución del filtrado glomerular, insuficiencia tubular ligera o moderada) seguido de la recuperación de la función renal en pocas horas o pocos días. Se le conoce por varios términos: insuficiencia renal aguda funcional, insuficiencia renal aguda abreviada, insuficiencia renal

aguda intrínseca reversible, insuficiencia renal aguda sin alteraciones estructurales (10,15, 26, 27)

### *Disfunción renal severa.*

Es la máxima expresión de la falla renal y corresponde a la definición clásica de insuficiencia renal aguda. También se ha utilizado el término de nefropatía vasomotora cuando la etiología es de origen prerenal.(15) En este estadio se pueden producir lesiones del parénquima renal reversibles en varios días o semanas, o irreversibles que dejan incapacidad permanente. (4,29)

Causa necrosis tubular aguda y se acompaña de isquemia cortical (15, 23,25)

## **2.7 Forma de presentación**

Desde el punto de vista clínico la falla renal aguda se presenta en dos formas: oligúrica y no oligúrica (16) La oliguria se define como la producción de orina menor a 500 ml en 24 horas, o la diuresis menor a 30 ml/hora, por más de dos horas. (10,26) Anuria es el gasto urinario menor a 100 ml por día En la actualidad, se emplea con mucha frecuencia el término oligoanuria para denotar que el volumen urinario es menor a 500 ml por día (4,10)

La oliguria es considerada a menudo como un rasgo característico de la falla renal aguda (4,5, 9, 24, 25, 26) sin embargo, en un buen número de casos los volúmenes urinarios son normales o altos. La FRA no oligúrica ha sido reconocida desde 1943 y se presenta con mayor frecuencia después de quemaduras, trauma, sepsis y empleo de medicamentos nefrotóxicos (5).

## **2.8 CLASIFICACIÓN DE IRA**

### **2.8.1 INSUFICIENCIA RENAL PRERENAL**

Es la causa más frecuente de IRA (70%). Si se trata de forma adecuada y precoz es reversible.(30) En condiciones normales, un descenso del flujo plasmático renal no

desencadena un IRA debido a que el filtrado glomerular (FG) se mantiene gracias a la autorregulación ejercida por angiotensina II y prostaglandinas(10,16, 30,31). Puede aparecer insuficiencia renal aguda prerenal en dos situaciones:

- Cuando el descenso del flujo plasmático renal (FPR) es lo suficientemente grave como para que los mecanismos de autorregulación no lo puedan compensar:

*Hipovolemia.* Por disminución del volumen extracelular efectivo: deshidrataciones, hemorragias, situaciones de tercer espacio (Insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, íleo, malnutrición). (4, 16, 31).

*Descenso del gasto cardíaco.* Las alteraciones en la contractilidad del ventrículo izquierdo o la dificultad de llenado del ventrículo derecho disminuyen el gasto cardíaco, con lo que el FG disminuye. Por ej., el IAM, arritmias graves, taponamiento pericárdico. (4, 5, 26, 31).

*Situaciones de vasodilatación sistémica,* como el shock séptico. (5, 31).

*Situaciones de vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular.* Como en la preeclampsia, síndrome hepatorenal, iatrogenia (dosis elevadas de dopamina), hipercalcemia. (16 ,31).

## **2.8.2 INSUFICIENCIA RENAL PARENQUIMATOSA**

Se encuentra en el 20% de los fracasos renales agudos, puede estar dada por las siguientes causas: (2,15)

### **2.8.2.1 Lesión directa del túbulo.**

*Isquémica.* Es la consecuencia de cualquier tipo de IRA prerenal que no fue corregido en el tiempo. (19)

*Tóxica.* Puede deberse a tóxicos endógenos como hemoglobina (hemólisis), mioglobina (rabdomiólisis), bilirrubina (colestasis) o exógenos que son habitualmente secundarios a fármacos. De ellos los más frecuentes son los

contrastes yodados y los antibióticos, especialmente los aminoglicósidos; otros son anestésicos fluorados, AINE o antineoplásicos. (2, 5,31)

Existen productos industriales capaces de producir necrosis tubular aguda como los disolventes, tetracloruro de carbono, etilenglicol, mercurio, plomo, arsénico. (32)

### **2.8.2.2 Lesión indirecta del túbulo.**

Es secundaria a lesiones a nivel de otras estructuras parenquimatosas:

*Glomerular:* glomerulonefritis primarias y secundarias.

*Vascular:* vasculitis, ateroembolismo, trombosis o infarto de grandes vasos, CID o necrosis cortical.

*Tubulointersticial:* nefropatía tubulointersticial e inmunoalérgica. (17, 30,31)

### **2.8.2.3 Obstrucción intratubular**

La obstrucción tubular puede estar dada por ácido úrico, fármacos como indinavir, sulfonamidas entre otros. (27, 28,31)

Se reconocen tres estadios en la evolución natural de una NTA:

- *Fase de instauración.* De duración breve (1-3 días), es el periodo en el que la causa está actuando (tóxica o isquémica). (20,22, 31)
- *Fase de mantenimiento.* De duración variable (1-3 semanas), dependiendo del agente etiológico y la gravedad del cuadro, la expresión clínica también es muy variable, aunque puede desarrollarse de forma asintomática es la fase más grave y puede implicar riesgo vital para el paciente. La NTA puede cursar con disminución de la diuresis o no. Depende de la gravedad del cuadro y de la caída del filtrado glomerular. (11,17, 20, 31, 33)

Habitualmente la necrosis tubular aguda (NTA) tóxica tiende a acompañarse de diuresis conservada y la NTA isquémica de oliguria. Como consecuencia de la

oliguria puede aparecer sobrecarga de volumen con edemas e incluso edema agudo de pulmón. (1,3)

Como resultado de disminución del filtrado glomerular aparecerá retención de productos nitrogenados y signos de uremia. (6, 33)

Como consecuencia de la alteración en el medio interno, aparecerá acidosis metabólica, hiperpotasemia, hiperuricemia e hipermagnesemia. (3, 15,26)

• *Fase de resolución* (poliuria ineficaz). Se produce un aumento de la diuresis por recuperación parcial de la función renal. Sin embargo, la orina todavía no es capaz de eliminar productos nitrogenados ni sustancias tóxicas y el túbulo aún no maneja bien el agua, sodio y el resto de los iones. (15, 26,33) Las causas de la poliuria por fracaso renal son:

- Durante el fracaso renal las células pierden la sensibilidad a la ADH (internalización de acuaporinas). (15,16)

- Durante el fracaso renal se acumulan urea y otros osmoles que producen diuresis osmótica al recuperarse el paso tubular. (26, 31,33)

- Los túbulos se desobstruyen al regenerarse el epitelio. (10,23)

## **2.9 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POSTRENAL**

Se produce cuando hay una obstrucción brusca de la vía urológica entre el meato uretral externo y el cuello de la vejiga y en hombres tiene mayor causa la patología prostática (hiperplasia o adenocarcinoma). Este bloqueo hace que no se elimine la orina y se acumule provocando un aumento en la presión de orina de modo ascendente y la retención de productos nitrogenados. (10,16) Es causa del 5 al 10% de los casos, (22) se acompaña de diuresis disminuida hasta una anuria dependiendo del grado de obstrucción; en algunos casos puede presentarse poliuria cuando hay descompresión. La orina se caracteriza por presentar concentraciones de sodio y potasio cercanas a las del plasma debido a que el urotelio actúa como membrana semipermeable para la orina retenida, permitiendo que dichas concentraciones se equilibren con las plasmáticas. (31,33)

## **2.10 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS – NEFROTOXICIDAD**

Las drogas con efectos tóxicos directos pueden inducir lesión por distintos mecanismos, más comúnmente aquellas que tienen excreción renal inducen lesión tóxica tubular directa causando inflamación celular, manifestada como nefritis aguda intersticial, eventualmente lleva a muerte celular y necrosis tubular aguda. Lo que conduce a IRA. (2, 9, 31,34)

Las células tubulares, particularmente las del túbulo contorneado proximal, son muy vulnerables a los efectos de las toxinas, esto debido a la función de reabsorción y concentración del filtrado glomerular que las caracteriza. (9) Las drogas que tienen este mecanismo de lesión alteran la función mitocondrial, interfieren con el transporte tubular o aumentan el stress oxidativo y forman radicales libres. La reabsorción de tóxicos por parte de las células tubulares ya sea por endocitosis o por otros mecanismos aumenta la concentración intracelular de la droga y por ende la toxicidad. (10, 28)

### **2.10.1 VULNERABILIDAD RENAL A DROGAS TOXICAS**

Los daños renales por drogas se dan principalmente en pacientes con Factores de Riesgo (32, 35), han existido diversos estudios para identificar cuales factores aumentan la vulnerabilidad a drogas que inducen daño renal para de esta manera disminuir las complicaciones renales por drogas toxicas. (32) Una revisión realizada en la Universidad de Yale en el año 2009 determinó que:

Hay mayor Riesgo en los ancianos y las mujeres por:

- Cambios en el agua corporal total que se reduce por disminución de la masa corporal magra y conduce a una sobredosis de drogas
- Tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuida así la creatinina este normal
- La unión reducida de drogas a las proteínas por hipoalbuminemia, lo que se traduce en un aumento de las concentraciones de fármaco libre

- Adultos mayores presentan más vasoconstricción por aumento de angiotensina II y endotelina (35)

**CUADRO 1.**

Factores de Riesgo que aumentan la vulnerabilidad renal a nefrotoxinas
*Factores específicos del paciente
Sexo femenino
Edad >65 años
Síndrome nefrotóxico
Cirrosis
Enfermedad Renal Crónica
Depleción brusca de volumen
Alteraciones metabólicas: hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia
Alteraciones genéticas que favorecen a la toxicidad por drogas: Mutaciones genéticas del citocromo p450
*Factores específicos del Riñón
Elevada tasa de suministro de sangre (20-25% GC)
Aumento de la concentración de toxinas en la médula e intersticio renal
Alta tasa metabólica de células tubulares (asa de Henle)
Absorción tubular proximal de toxinas
*Factores específicos de drogas

Periodos prolongados de exposición a toxinas
Efecto nefrotóxico directo potente del fármaco
Sinergia y exposición a dos o más toxinas

### **2.10.2 Necrosis Tubular Aguda Nefrotóxica**

La forma más frecuente de FRA en las UCI es la NTA (9, 15, 18, 22, 31, 34, 36, 37), en la fisiopatología de ésta intervienen el daño citoesquelético, los mecanismos celulares, así como las alteraciones circulatorias y tubulares donde la isquemia o noxa inicial desempeñan una importante función desencadenante. Por este motivo las principales medidas para disminuir la morbilidad y mortalidad por FRA deben ser encaminadas a la prevención de todas aquellas situaciones capaces de inducir un fracaso renal agudo. (34)

El riñón es un órgano muy vascularizado y presenta una gran capacidad de concentración de sustancias tóxicas en el túbulo, (16) por ello es especialmente vulnerable a la acción tóxica de numerosas sustancias, fármacos y compuestos orgánicos. (18, 22,33) También se debe tomar en cuenta la sinergia que existe entre la hipoperfusión renal y la exposición a determinados agentes nefrotóxicos (2, 6, 9,15, 18,27, 28,31, 32)

### **2.10.3 Nefritis túbulo intersticial aguda**

Se define como la inflamación aguda de los túbulos e intersticio renales, (5, 10,17) la causa más frecuente es la farmacológica con una incidencia del 71% fundamentalmente ligada a antibióticos aunque también puede asociarse a trastornos autoinmunes, infecciosos y neoplasias. (2, 5,9,10,17, 19,22,28)

El mecanismo por el cual los medicamentos Inducen la nefritis es de carácter inmunológico, puesto que los fármacos se comportan como haptenos que al unirse a componentes de la membrana basal o de la matriz intersticial, generan una

respuesta inflamatoria que incluye la activación de linfocitos y alteración de la estructura renal, llevando al desarrollo de una insuficiencia renal aguda. (9,21, 24, 31, 36)

## **2.11 CLASIFICACIONES RIFLE Y AKIN**

En el año 2004 se publicaron las recomendaciones del grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensuadas por un grupo de intensivistas y nefrólogos para el diagnóstico y la estratificación del riesgo en la disfunción/Lesión renal aguda (DRA/LRA) según los criterios RIFLE; estas definiciones tenían ciertas limitaciones en cuanto no establecían valores referenciales de creatinina lo que podía llevar a errores de clasificación dentro de los estratos. Por estas limitaciones, se propuso por el grupo AcuteKidneyInjury Network (AKIN) en el año 2007 una revisión de los criterios diagnósticos y de la clasificación de severidad basada en una modificación de los criterios RIFLE para la insuficiencia renal aguda, además de modificar su denominación a disfunción renal aguda. (36, 38)

Los criterios diagnósticos incluyen un perfil temporal (<48 horas), recogen los criterios de incremento de creatinina sérica (Crs) (>50%) y de disminución del volumen de diuresis (<0,5 ml/h x 6 horas) del estrato de riesgo de la clasificación RIFLE y el incremento absoluto de Crs>0,3 mg/dl, ya que estudios epidemiológicos han demostrado que incrementos tan pequeños en la cifra de Crs son predictores independientes de mortalidad, estancia media hospitalaria y coste. Además estos criterios diagnósticos solo serían aplicables después de optimizar el estatus de volumen extracelular y de descartar obstrucción si solo se utiliza el criterio de volumen de diuresis (38)

**CUADRO 2.**

<b>CRITERIOS</b>		
<b>RIFLE</b>		
	<u>Criterio de FG</u>	<u>Criterio de volumen de diuresis</u>
<b>Riesgo (Risk)</b>	Incremento Crs > 1,5 sobre basal y/o reducción FG 25%	< 0,5 ml/kg/h en 6 horas
<b>Daño (Injury)</b>	Incremento Crs > 2 sobre basal y/o reducción FG 50%	< 0,5 ml/kg/h en 12 horas o anuria 12 horas
<b>Fallo (Failure)</b>	Incremento Crs > sobre basal y/o reducción FG 75%	< 0,3 ml/kg/h en 24 horas
<b>Pérdida (Loss)</b>	Necesidad de TDE > 4 semanas	
<b>Enfermedad renal terminal (Endstage renal disease)</b>	Necesidad de TDE > 3 meses	TDE: Técnica de depuración extrarrenal

**CUADRO 3.**

<b>CRITERIOS AKIN:</b>		<b>DEFINICIÓN Y SEVERIDAD DE DISFUNCIÓN RENAL AGUDA</b>
<u>Estadio</u>	<u>Criterio Crs</u>	<u>Criterio de volumen de diuresis</u>
1	Incremento de Crs $\geq$ 0,3mg/dl o aumento de 1,5 a 2 veces sobre basal	< 0,5 ml/kg/h en 6 horas
2	Incremento de Crs de 2 a 3 veces sobre basal	< 0,5 ml/kg/h en 12 horas
3	Incremento de Crs > 3 veces sobre basal o Crs $\geq$ 4mg/dl con un aumento al menos de 0,5mg/dl	< 0,3ml/kg/h en 24 horas o anuria 12h

## **2.12 COLISTIN (Polimixina E)**

Las polimixinas constituyen un grupo de antimicrobianos antiguo disponible para su uso terapéutico desde hace más de 50 años. (8, 37, 39, 40) La colistina se describió en 1947 y se utilizó hasta los primeros años de 1980 para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gramnegativas. (37,39) Existen diversas publicaciones que auguran a la colistina en administración sistémica como sulfometilcolistina o colistimetato un uso amplio en la terapéutica humana desarrollando un papel importante en el tratamiento de infecciones por gramnegativos multiresistentes, por esta razón es que se reevaluó la colistina en la actualidad ya que existe una creciente prevalencia de gramnegativos multiresistentes como *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter spp* los cuales se mantienen sensibles a la colistina.(41, 42, 43)

Las polimixinas son decapeptidos catiónicos ramificados y cíclicos. Las polimixinas ,B,C,D, y E ya fueron aisladas en el año de 1947 a partir de diferentes cepas de *Bacillus polymixa* , aunque la mayoría de ellas (A,C,D) eran demasiado tóxicas para su uso terapéutico por lo que hace más de 50 años cuando se inicio su estudio solo la Polimixina B alcanzo cierta importancia. (35, 39, 41, 42, 43, 44)

Desde 1959 se comercializo la colistina=polimixinaE, en lugar de la habitual sal de sulfato y se la presento como metanosulfonato debido a su mejor tolerancia. No obstante esta modificación reflejo una reducción en la actividad bacteriana (45)

Estudios reflejan en el año de 1990 al aislarse *P. aeruginosa* esta era resistente en un 16% al menos a 3 de los antimicrobianos antiseudomonicos considerados básicos (piperacilina, ceftazidima, imipenem, gentamicina, amikacina y ciprofloxacino) y 1% eran resistentes a todos ellos. Esto nos obliga a buscar nuevos esquemas terapéuticos frente a estas panresistencias, como es el uso de colistin (39,44)

El colistin fue reintroducido como tratamiento de última línea por su gran actividad frente a MO Gram – resistente a carbapenems. (40, 41, 42) Una cohorte retrospectiva en Detroit (Risk Factors fo rColistin- Associated Nephrotoxicity) durante 5 años en 126 pacientes que usaron colistin por 48 h y mediante criterios de RIFLE determinó que el 43 % desarrolló nefrotoxicidad: Riesgo 13%, Lesión

17% y Fracaso 13%. Su relación dosis-dependiente (6mg/kg/d), tomado como factores de exclusión fueron: menores de 18 años, tratamiento menor a 48 horas, tratamiento concomitante con colistin inhalada, TSR o antecedente de lesión renal. De los 54 pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad 42 (78%) fue en la primera semana, 12 (22%) en la segunda semana; en 16 pacientes (30%) la toxicidad era reversible, 10 de estos llegaron a una función renal normal la primera semana y 6 en la segunda semana después de la interrupción del colistin. Es importante tener en cuenta que el breakpoint de susceptibilidad para bacilos Gram-negativos a la colistina es actualmente de 2 mcg / ml, y una dosis diaria inferior o igual a 670 mg de base de colistina (CBA) sería necesaria para tratar eficazmente a un paciente con patógenos susceptibles. (45, 46)

### **2.12.1 Propiedades Farmacocinéticas:**

La pauta de administración de colistin para pacientes que presentan una función renal adecuada es de 2.5 a 5,0 mg/kg de peso corporal al día por vía intravenosa. La dosis que se empleara al día se distribuye en dos a tres dosis individuales cada ocho a doce horas respectivamente. (39, 47)

Niveles séricos se alcanzan dentro de 10 minutos y concentraciones máximas en suero se encuentran de 2 a 3 horas, alcanzando valores de alrededor 1mg/l al cabo de 6 horas.

Las concentraciones en orina se sitúan en aproximadamente 270mg/dl a las dos horas de su administración, y tan solo 15mg/l seis horas más tarde. (39, 42)

Existen estudios que demuestran que las polimixinas se acumulan en los tejidos, especialmente en el tejido renal y el cerebro, pero no se dispone de datos exactos sobre la afinidad tisular. Estudios en su mayoría con pacientes en situación crítica que, si bien un cierto grado de toxicidad renal es frecuente, la elevación de la Creatinina no suele ser excesiva y en su mayoría se revierte al final del tratamiento (42)

En pacientes con función renal anormal se reduce la dosis diaria del colistin: en pacientes con una concentración de Creatinina plasmática de 1.6 a 2.5 mg/dl o con

un aclaramiento de Creatinina de 5 a 20 ml/min, solo se administra la mitad de la dosis diaria habitual. (8, 27, 39, 42)

El colistimetato de sodio (CMS) es un pro fármaco inactivo de colistina que presenta un bajo nivel de unión a proteínas. Informes han sugerido que la colistina está mal distribuida en la cavidad pleural, parénquima pulmonar, huesos, LCR (15-25%) y se elimina predominantemente por los riñones (39). Cabe señalar que después de la administración IV de CMS aproximadamente el 60% se excreta sin cambios por la orina durante las primeras 24h. En la Insuficiencia renal, la excreción renal de la CMS resulta en una mayor conversión a la colistina y la prolongación de la vida media (35, 45,46)

### **2.12.2 Efecto antibacteriano**

Las polimixinas destruyen las membranas celulares de las bacterias al reaccionar con los fosfolípidos de las membranas e incrementar la permeabilidad; las resistencias son más bien raras pero pueden aparecer cuando el antibiótico, debido a cambios en la membrana externa no llega a la membrana citoplasmática. (8, 47, 48)

La colistina es eficaz frente a muchos gérmenes gramnegativos como E. Coli, Enterobacter, Klebsiella spp y P. aeruginosa, normalmente las especies de Proteus y S. marcescens son resistentes mientras que la sensibilidad de B. fragilis es variable (42, 43)

### **2.12.3 Dosis Racional del Colistin**

Es imprescindible evitar una sub dosificación de colistin para limitar la aparición de su resistencia ya que es la última línea de defensa. (8, 37, 40 ) Se hace una revisión sistemática para desarrollar pautas para la dosificación racional IV .El colistin es administrado como un pro fármaco inactivo colistimetato de sodio; un problema adicional es que las unidades de prescripción difieren entre los fabricantes, incluidos mg para la actividad de CBA-CMS y unidades internacionales para CMS. Un millón de unidades (MU) de CMS es

aproximadamente equivalente a 80 mg de la CMS y 30 mg de CBA (1, 7, 8, 9, 19, 35,42)

La colistina demuestra concentración dependiente de la destrucción bacteriana, lo que sugiere que dosis más altas deben administrarse con menos frecuencia para alcanzar concentraciones pico más altas. (24) Dosis relacionada a nefrotoxicidad se produce, por lo que es imposible de lograr con seguridad concentraciones que impiden la selección de mutantes resistente o la efectiva erradicación de la bacteria con concentraciones inhibitorias mínimas más altas (7,9). Teóricamente, la terapia de combinación se debe utilizar para reducir el riesgo de selección de bacterias resistentes. En los pacientes críticos, una dosis de carga (9MU) se debe dar para alcanzar rápidamente las concentraciones terapéuticas, seguido de dosis de mantenimiento de 4,5 MU cada 12 horas con un ajuste de la dosis de mantenimiento es necesario con insuficiencia renal. (42, 43, 44,45) En pacientes críticos de UCI con sepsis grave la dosis carga debe ser más elevada porque tienen una fuga capilar significativa lo que aumenta el volumen de distribución de colistina 4-15 veces. (33, 40)

Al dar dosis más altas con menos frecuencia debería haber un pico de mayor concentración y erradicación bacteriana más eficaz, sin embargo intervalos de dosificación prolongados pueden dar lugar a periodos de concentración baja de colistin que permite que haya subpoblaciones resistentes dentro de una población microbiana sensible a la colistina (heteroresistencia) (21, 22, 24,33)

El colistin se administra por vía IV como CMS un pro fármaco inactivo que es hidrolizado a colistin activa. En pacientes críticos las concentraciones plasmáticas picos son en 7h. (42) La vida media de CMS es de 2,3h y colistina de 14.4h; la distribución a LCR, liquido pleural y sinovial es pobre; como CMS es predominantemente eliminado por los riñones en parte por secreción tubular en cambio la colistina es metabolizada por mecanismos no renales desconocidos y sufre una extensa reabsorción tubular renal (7, 25, 39, 46)

En pacientes con Insuficiencia Renal la eliminación de CMS disminuye y una mayor fracción se convierte a colistina (39,42)

#### 2.12.4 Efectos Adversos

Las polimixinas presentan un potencial nefrotóxico, por lo tanto en la práctica clínica, cabe esperar una nefrotoxicidad. (7, 32, 41, 43, 44, 45, 46, 47,48)

Infectólogos de EEUU han descrito Insuficiencia Renal en el 14% de los 60 pacientes que fueron tratados con Polimixina B (45). Médicos en Grecia y Tokio describieron una clara nefrotoxicidad en la mayoría de los pacientes en los que ya existía insuficiencia renal antes de iniciarse en tratamiento; aunque en los pacientes con función renal normal no se produjo este efecto (35, 43)

- *Trastornos renales:* (10-60%, según series). Insuficiencia renal aguda (necrosis tubular aguda) dosis-dependiente, reversible al suspender fármaco.
- *Trastornos a nivel de sistema nervioso:* Mareos, debilidad, parestesia facial y periférica, vértigo, alteraciones visuales, confusión, ataxia y bloqueo neuromuscular, que puede conducir a una insuficiencia respiratoria o apnea. Aumento de susceptibilidad en pacientes con fibrosis quística.
- *Trastornos gastrointestinales:* Colitis pseudomembranosa
- Reacciones de hipersensibilidad
- *Trastornos respiratorios:* Broncoespasmo (terapia inhalada) (33, 34, 39, 46)

La Universidad de la Escuela Miller de Medicina de Miami, EE.UU en un análisis prospectivo estudió 112 pacientes, de estos 39% experimentaron nefrotoxicidad: 11% Riesgo, 27% Lesión y 61% Falla. Se concluyó que una estrategia de dosificación mínima y el evitar el uso de contrastes IV mientras se esté usando el colistin puede ser útil para evitar y reducir la nefrotoxicidad por colistin. (45)

Otro Estudio de cohorte prospectivo observacional se realizó en el 2007 en 16 camas de cuidados intensivos en un hospital universitario. Todos los pacientes críticamente enfermos que tenían sepsis por gramnegativos y que recibieron por vía

intravenosa colistimetato sodio (CMS). Se excluyeron si eran <18 años de edad, embarazo, o si habían recibido tratamiento colistina durante <72 horas, los pacientes que después de un episodio infeccioso curado recibieron una segunda dosis de colistina debido a la infección con otras bacterias gram-negativas fueron considerados como 2 casos diferentes. Los pacientes fueron seguidos hasta el alta de la UCI o la muerte. Los resultados primarios fueron la nefrotoxicidad y eficacia de la colistina

Se registró las características del paciente, incluyendo la edad, sexo, peso, al menos una comorbilidad (evaluado por el índice de comorbilidad de Charlson), fisiología aguda y la puntuación crónica de Evaluación de Salud (APACHE) II al ingreso, evaluación fallo secuencial (SOFA) tipo de infección, susceptibilidad del organismo causante e in vitro, dosis y duración del tratamiento con colistina, dosis de colistina, antibióticos coadministrados (aminoglucósidos, vancomicina, antiinflamatorio no esteroideo las drogas, el agente de contraste radiológico intravenoso, diuréticos, manitol), y las respuestas clínicas y microbiológicas a la terapia; la pauta de administración CMS se basó en una dosis de carga de 9 MU y una dosis de mantenimiento fraccionada dos veces al día 9-MU (37)

Se estudió Veintiocho episodios infecciosos debido a *Acinetobacter baumannii* (46,4%), *Klebsiella pneumoniae* (46,4%), *Pseudomona aeruginosa* (7,2%). Los principales tipos de infección fueron infección del torrente sanguíneo (64,3%) y la neumonía asociada a ventilación mecánica (35,7%). La curación clínica se observó en 23 casos (82,1%), la lesión renal aguda desarrollada durante 5 ciclos de tratamiento (17,8%), no requirieron terapia de reemplazo renal. (37)

La prevalencia de gramnegativos multiresistentes va en aumento; el colistimetato mantiene bajos grados de resistencia en este tipo de microorganismos (44,48). Los datos más recientes sugieren una toxicidad mucho más aceptable de lo que se sospechaba y una notable eficacia clínica. (39,40)

Aunque nunca va a constituir una opción terapéutica de entrada salvo en circunstancias excepcionales el uso de colistin en pacientes con infecciones por microorganismos gramnegativos multiresistentes se ha convertido poco a poco en un recurso utilizado con menor reserva y con perspectiva de eficacia mucho mejor de lo que se creía.

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGIA**

#### **3.1 PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la relación del uso de colistin con la presencia de Insuficiencia Renal Aguda en la unidad de cuidados intensivos de la clínica La Merced durante el periodo de enero 2013 a julio del 2014?

#### **3.2 OBJETIVOS.**

##### **3.2.1 General**

Determinar la relación entre el uso de colistin y el desarrollo de insuficiencia renal aguda en la unidad de terapia intensiva de la Clínica La Merced de Quito

##### **3.2.2 Específicos**

- Comparar la incidencia acumulada de insuficiencia renal aguda en pacientes con colistin y pacientes con otros fármacos (antibióticos nefrotóxicos) en la terapia intensiva.
- Determinar la relación entre dosis y tiempo de uso de colistin con la presencia de insuficiencia renal aguda en paciente de terapia intensiva.
- Determinar la relación entre las características demográficas como edad y sexo en pacientes de terapia intensiva que usaron colistin y el desarrollo de insuficiencia renal aguda.

- Determinar la creatinina y diuresis horaria como marcadores de predicción de desarrollo de insuficiencia renal aguda en pacientes de terapia intensiva.
- Determinar la relación entre los factores predisponentes como diagnóstico de ingreso, complicaciones, permanencia en la terapia intensiva con el desarrollo de insuficiencia renal aguda en los dos grupos.
- Determinar la relación entre la hidratación y el uso de ventilación mecánica con el desarrollo de insuficiencia renal aguda en paciente de terapia intensiva.

### 3.3 HIPÓTESIS.

Los pacientes de terapia intensiva que reciben colistin tienen mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia renal aguda comparada con los pacientes que reciben otros medicamentos antibióticos y nefrotóxicos.

### 3.4 METODOLOGÍA.

#### 3.4.1 Operalización de variables

Variables	Concepto	Dimensiones	Indicador	Categoría
Edad	Edad en años cumplidos		Años	Mediana, Media +/- DE, Rango Intercuartílico,
Sexo	Fenotipo del adolescente referente a sus caracteres		Masculino Femenino	Proporción

	sexuales			
Estancia en UCI	Duración de la estancia en terapia intensiva desde su admisión directa o por interconsulta hasta su alta.		Promedio del número de días UCI	Mediana, Media +/- DE, Rango Intercuartílico, Coeficiente de Asimetría, Coeficiente de kurtosis
Uso de Colistin	Uso de Colistin específicamente en su estancia en UCI		<b>Si</b> <b>No</b>	Proporción
Duración del tratamiento con Colistin	Duración en días del tratamiento con Colistin		Número de días de tratamiento	Mediana, Media +/- DE, Rango Intercuartílico, Coeficiente de Asimetría, Coeficiente de kurtosis
Inicio empírico del tratamiento con Colistin	Inicio de la terapia con Colistin independiente del resultado de antibiograma		<b>Si</b> <b>No</b>	Proporción

Dosis de colistin	Dosis en mg/kg administrado al paciente de forma intravenosa		Dosis en miligramos	Promedio
Concordancia del antibiograma con el antibiótico seleccionado	Coincidencia del manejo empírico con el reporte de resistencia bacteriana		Si No	Proporción
Medicación concomitante	Uso de medicación al mismo tiempo	Nefrotóxico Otro Antibiótico	Si No	Proporción
Cual medicación nefrotóxica	Detalle de la medicación recibida		Listado de medicación recibida	Proporción
Creatinina	Medición de creatinina	Preinternación Postinternación	Valor de Creatinina	Mediana, Media +/- DE, Rango Intercuartílico, Coeficiente de Asimetría, Coeficiente de kurtosis
Urea	Medición de urea	Preinternación Postinternación	Valor de urea	Mediana, Media +/- DE, Rango

				Intercuartílico, Coeficiente de Asimetría, Coeficiente de kurtosis
Diuresis horaria	Medición de diuresis horaria	Preinternación Postinternación	Valor de diuresis horaria	Mediana, Media +/- DE, Rango Intercuartílico, Coeficiente de Asimetría, Coeficiente de kurtosis
Diagnóstico de ingreso a UCI	Diagnostico principal y definitivo según CIE10 que ocasiona su ingreso a UCI		Dg CIE 10	Proporción
Complicaciones	Diagnósticos CIE 10 que sean complicaciones durante su estancia en UCI		Dg CIE 10	Proporción
Hidratación del paciente	Análisis de si el esquema de hidratación y electrolitos es el adecuado de acuerdo a las situación del	Tipo de hidratación Pérdidas de líquidos Estado de	Coloides Cristaloides  Relación ingesta perdida (ml/h)	Proporción

	paciente	hidratación		
Uso de ventilación mecánica	Uso de ventilación mecánica		Si No	Proporción
Terapia de sustitución renal	Abarca tratamientos de soporte de la vida para la insuficiencia renal		Si No	Proporción

### 3.4 DISEÑO DE ESTUDIO

#### 3.4.1 MUESTRA

##### 3.4.1.1 Tamaño de la muestra

Los tamaños de muestra y potencia para estudios de cohortes, se calculó mediante el programa estadístico Epidata utilizando los siguientes datos:

Riesgo de padecer insuficiencia renal aguda en terapia intensiva por uso de colistin de 18%, nivel de confianza del 95%, con un error muestral de 0.05%.

<b>Riesgos en expuestos:</b>	<b>18%</b>
<b>Riesgo en no expuestos:</b>	15%
<b>Razón no expuestos / expuestos:</b>	2,000
<b>Nivel de confianza</b>	95,0%

Para este estudio de cohorte se conformaron dos grupos, grupo A (expuestos): pacientes que recibieron colistin y grupo B (no expuestos): pacientes que recibieron otros fármacos antibióticos nefrotóxicos. Con lo cual se obtuvo mediante la corrección de Yates de 5,0 un total de muestra de 174 pacientes de los cuales 58 usaron colistin y los 116 no usaron colistin.

### Tamaño de Muestra

Potencia (%)	Ji - cuadrado	Expuestos	No expuestos
5,0	Sin corrección	18	36
	Corrección de Yates	58	116

#### 3.4.1.2 Criterios de Inclusión

- Pacientes masculinos o femeninos que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica La Merced entre 18 y 70 años.
- Pacientes que hayan usado esquema antibiótico con Colistin y/u otros fármacos nefrotóxicos.

#### 3.4.1.3 Criterios de Exclusión

- Antecedentes de Falla Renal Previa y/o trasplante renal.
- Pacientes que hayan recibido Colistin inhalada como tratamiento único o conjuntamente con Colistin IV.
- Pacientes <18 años y >70 años.
- Pacientes con alteración de la función renal en el ingreso a UCI.

### **3.5 Tipo de estudio**

El tipo de estudio que se realizó es una cohorte histórica donde se evaluó el desarrollo de insuficiencia renal aguda resultante del seguimiento en el tiempo, como consecuencia de haber estado expuesto o no al uso de colistin en pacientes de terapia intensiva (periodo) que se conformaron en la cohorte de expuestos que recibieron colistin y los no expuestos que recibieron otros antibióticos nefrotóxicos.

### **3.6 Procedimientos de recolección de información:**

Se recolectó la información desde las historias clínicas de los pacientes de terapia intensiva utilizando un formulario de datos llenado por los investigadores.

### **3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

La primera fase del estudio fue la recolección de datos en los formularios elaborados por los investigadores de las historias clínicas de cada paciente de UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), posteriormente se diseñó una base de datos codificada en el programa Excel donde se ordenó las variables y se depuró la información para eliminar los errores de digitación.

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas como: edad, días de hospitalización en UCI, dosis de colistin, valores de creatinina, gasto urinario, duración del uso de colistin; se obtuvo los estadísticos descriptivos: Medidas de Tendencia Central, (Mediana, Media), Medidas de dispersión (Desviación Estándar, Rango Intercuartílico). De las variables cualitativas se obtuvo las proporciones.

El análisis estadístico para los resultados se dividió en dos partes: la descripción de variables para establecer las características de la IRA y con

esto un análisis de cruce de variables para establecer prevalencias específicas y relaciones que generen hipótesis, especialmente con el uso de Colistin.

Se realizó una tabla de análisis de datos determinando la incidencia de sujetos expuestos, la incidencia de sujetos no expuestos a colistin para conocer el riesgo relativo a desarrollar insuficiencia renal aguda. Para el análisis bivariado se usó medidas de asociación: riesgo relativo (RR) y medidas de tendencia central: media, diferencia de medias entre las variables.

Una vez dividida la muestra entre pacientes de UCI que usaron colistin y los que no usaron, se comparó las variables recogidas. Para las variables cuantitativas con datos de distribución anormal se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney; para las variables cuantitativas se utilizó Chi cuadrado ( $\chi^2$ ). En cualquier caso se aceptó un valor de P igual o menor a 0.05 como significativo. Los datos fueron analizados con el programa SPSS 22.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

Se tomó una muestra de 174 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la Clínica La Merced entre los meses de enero 2013 a julio 2014 a los cuales se los dividió en dos grupos: el primero conformado por 58 pacientes (33%) quienes recibieron colistin y el segundo de 116 pacientes (67%) quienes recibieron otros antibióticos nefrotóxicos.

#### 4.1 ANALISIS DESCRIPTIVO

##### 4.1.1 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

El promedio de edad de los pacientes fue de 46 años ( $\pm 17$ ) con un rango entre 18 – 69 años. La edad promedio de los pacientes que usaron colistin fue 49 años ( $\pm 17$ ) con rangos entre 19 – 69 años; la edad promedio de los pacientes que usaron otros fármacos nefrotóxicos fue de 45 años ( $\pm 16$ ) con rangos entre 18 – 69 años. (Tabla 1).

Del total de pacientes el 60,9% correspondió al sexo masculino (n=106) y un 39,1% para el sexo femenino (n=68). (Tabla 2).

**Tabla 1.**

**Edad de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva**

	<b>MEDIA</b>	<b>DES. ESTANDAR</b>	<b>MINIMO</b>	<b>MAXIMO</b>
EDAD TODOS LOS PACIENTES	46,9	17,2	18	69
EDAD PACIENTES CON COLISTIN	49,5	17	19	69
EDAD PACIENTES CON OTROS FARMACOS NEFROTOXICOS	45,1	16	18	69

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

**Tabla 2.**

**Sexo de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva**

<b>SEXO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
MASCULINO	106	60,9
FEMENINO	68	39,1
Total	174	100

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

#### 4.1.2 CARACTERISTICAS CLINCIAS

Los diagnósticos de ingreso más comunes de los pacientes fueron neurológicos (46,6%), respiratorios (16,7%) y digestivos (13,2%) (Tabla 3). De ellos, el 61,7% (n=50) fueron trauma craneoencefálico (TCE), 58,6% (n=17) neumonía y 43,5% (n=10) sepsis de foco abdominal respectivamente. (Gráfico 1).

El promedio de días de internación en UCI fue 17,22 días ( $\pm 8,5$ ), con un rango de 7 – 49 días. (Tabla 4).

La hidratación de todos los pacientes fue de tipo cristaloides (solución salina al 0.9%). El promedio de la hidratación fue de 88,2 ml/hora ( $\pm 23,6$ ) con un rango entre 20 – 150 ml/hora. (Tabla 4).

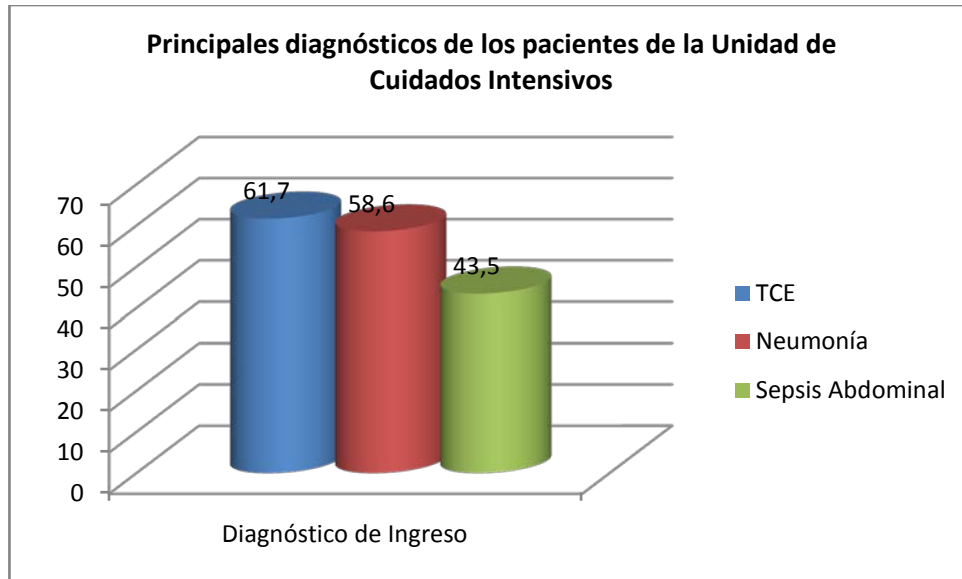
**Tabla 3.**

**Principales diagnósticos de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos**

<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>Nº CASOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
CARDIOVASCULAR	7	4
DIGESTIVO	23	13,2
NEUROLOGICO	81	46,6
RESOIRATORIO	29	16,7
PIEL Y ANEXOS	8	4,6
SHOCK	7	4
URINARIO	11	6,3
OTROS	8	4,6
Total	174	100%

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

**Gráfico 1**



Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

**Tabla 4.**

**Condición clínica de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos**

	Media	Des. Estándar	Valor min.	Valor máx.
<b>Días en UCI</b>	17,22	8,541	7	49
<b>Hidratación ml/hora</b>	88,2	23,6	20	150

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

Durante la estancia en UCI los pacientes desarrollaron complicaciones siendo la principal de tipo infeccioso en el 62,07% de los casos; de estos el 94,4% fueron respiratorios y corresponde a neumonía y la segunda complicación más frecuente fue la insuficiencia renal aguda con el 33,91% de los casos. (Tabla 5).

**Tabla 5.**

**Complicaciones de los pacientes de la Unidad  
de Cuidados Intensivos**

<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>Nº Casos</b>	<b>Porcentaje</b>
SHOCK	4	2,30
PATOLOGIA PULMONAR	2	1,15
FALLO MULTIORGANICO	1	0,57
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	59	33,91
INFECCIOSO	108	62,07
Total	174	100%

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

El 65,5% (n=114) de los pacientes tuvo necesidad de ventilación mecánica de los cuales el 80,7% usaron ventilación mecánica tipo PSV y el resto (19,3%) ventilación tipo ASV. (Tabla 6).

El 13,2% (n=23) de los pacientes fueron sometidos a terapia de sustitución renal de acuerdo a su condición clínica. El promedio de terapia de sustitución renal fue de 4 diálisis ( $\pm 2,1$ ) con un rango entre 2 – 10 diálisis. (Tabla 7).

**Tabla 6.**

**Uso de Ventilación Mecánica en los pacientes  
de la Unidad de Terapia Intensiva**

<b>VENTILACION MECANICA</b>		
<b>TIPO DE VENTILACION</b>	<b>Nº CASOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
PSV	92	80,7
ASV	22	19,3
Total	114	100%

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

**Tabla 7.**

**Terapia de sustitución renal en los pacientes de la Unidad de Cuidados  
Intensivos**

TERAPIA SUSTITUCION RENAL						
VARIABLE	MEDIA	DES. ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DIALISIS	4	2,1	2	10	23	13,2

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

#### **4.1.3 TRATAMIENTO CON COLISTIN**

El 33,3% (n=58) de pacientes usaron colistin. El 22,3% (n=13) de ellos fueron medicados empíricamente de acuerdo a su condición clínica y el 77,6% (n=45) fueron medicados de acuerdo a la concordancia del antibiograma con gérmenes sensibles a colistin. (Tabla 8).

Las dosis usadas de colistin en los pacientes, de acuerdo al esquema terapéutico fueron: 100, 125 y 150 mg cada 8 horas, dependiendo del paciente y de su condición clínica. En el 65,5% de los pacientes se usó 100mg de colistin cada 8 horas, en el 13,8% de pacientes 125mg cada 8 horas y en 20,7% de los pacientes 150mg cada 8 horas. (Tabla 8).

La dosis del colistin presentó un promedio de 113,8 miligramos ( $\pm 20,5$ ) con un rango entre 100 -150 miligramos. (Tabla 9).

La duración en días del tratamiento con colistin tuvo un promedio de 9,4 días ( $\pm 3,3$ ) con un rango entre 7 – 21 días. (Tabla 9).

**Tabla 8.**

**Características del tratamiento con colistin en los pacientes de la  
Unidad de Cuidados Intensivos**

<b>TRATAMIENTO CON COLISTIN</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
USO DE COLISTIN	58	33,3
INICIO EMPIRICO DE COLISTIN	13	22,4
DOSIS DE COLISTIN		
100	38	65,5
125	8	13,8
150	12	20,7

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

**Tabla 9.**

**Duración del tratamiento con colistin en los pacientes de la  
Unidad de Cuidados Intensivos**

	<b>MEDIA</b>	<b>DES. ESTANDAR</b>	<b>MINIMO</b>	<b>MAXIMO</b>
Duración de tratamiento con Colistin	9,4	3,3	7	21
Dosis del Colistin	113,8	20,5	100	150

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

#### **4.1.4 TRATAMIENTO CON OTROS FARMACOS NEFROTOXICOS**

El 66,7% (n=116) de los pacientes usaron otros fármacos nefrotóxicos. Dentro de estos fármacos tenemos 9 familias de antibióticos, de los cuales los más utilizados fueron los carbapenémicos (meropenem) en el 28,2% de los casos y las ureidopenicilinas (PIP TAZ) en el 19,2% de los casos. (Tabla 10 y Tabla 11).

**Tabla 10.**

**Uso de otros fármacos antibióticos nefrotóxicos y su concordancia con el antibiograma en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos**

<b>TRATAMIENTO CON OTROS FARMACOS NEFROTOXICOS</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
OTROS FARMACOS NEFROTOXICOS	116	66,7

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

**Tabla 11.**

**Antibióticos nefrotóxicos más usados en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos**

<b>OTROS FARMACOS NEFROTOXICOS UTILIZADOS</b>			
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FARMACO MAS COMUN</b>
CARBAPENÉMICOS	98	28,2	MEROPENEM
AMINOPENICILINAS	33	9,5	AMPICILINA IBL
UREIDOPENICILINAS	68	19,6	PIP TAZ
AMINOGLUCÓSIDOS	38	11	AMIKACINA
GLUCOPÉPTIDOS	40	11,5	VANCOMICINA
QUINOLONAS	27	7,8	LEVOFLOXACINO
CEFALOSPORINAS 1RA G	8	2,3	CEFAZOLINA
CEFALOSPORINAS 3RA G	10	2,9	CEFTRIAXONA
CEFALOSPORINAS 4TA G	15	4,3	CEFEPIME
PENICILINAS	6	1,7	OXACILINA
LINCOMICINA	4	1,2	CLINDAMICINA

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

#### **4.1.5 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA)**

La presencia de IRA se midió mediante el Clearance de creatinina, calculada con la fórmula CKD-EPI, obteniéndose al tercer día un promedio de 88 mg/dl ( $\pm 35,9$ ) con

rangos entre 7 - 147mg/dl. Al séptimo día se obtuvo un promedio de 81 mg/dl ( $\pm 39,4$ ) con rangos entre 5 - 158mg/dl. (Tabla 12).

El 26,4% (n=46) de los pacientes desarrolló IRA al tercer día y el 33,9% (n=59) al séptimo día. (Tabla 13).

**Tabla 12.**

**Clearance de creatinina en los días 3 y 7 como predictor de insuficiencia renal en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos**

CLEARANCE DE CR				
	Media	Des. Estándar	Valor min.	Valor máx.
<b>DIA 3</b>	88	35,9	7	147
<b>DIA 7</b>	81	39,4	5	158

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

**Tabla 13.**

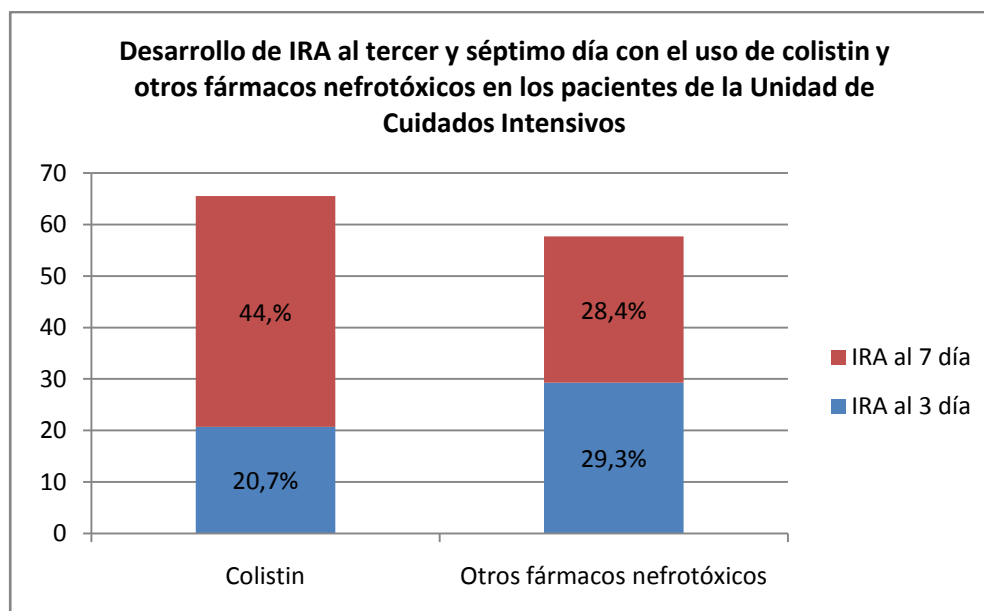
**Clearance de creatinina como marcador de IRA en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos**

CLEARANCE DE CREATININA COMO MARCADOR DE IRA				
	IRA AL 3 DIA		IRA AL 7 DIA	
	"n"	%	"n"	%
SI	46	26,4	59	33,9
NO	128	73,6	115	66,1
Total	174	100%	174	100%

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

El 20,7% de los pacientes que usaron colistin desarrollaron IRA al tercer día y el 44,8% al séptimo día. Los pacientes que usaron otros fármacos nefrotóxicos el 29,3% presentaron IRA al tercer día y el 28,4% al séptimo día. (Gráfico 2).

**Gráfico 2.**



**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

## **4.2 ANALISIS BIVARIAL**

### **4.2.1 RELACION ENTRE CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS Y DESARROLLO DE IRA**

Al relacionar los datos demográficos como el sexo, se observó que no hay diferencia estadísticamente significativa ( $p0.524$ ) RR 0,87 IC 95% (0,57 - 1,32) entre los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda (IRA) y los que no desarrollaron. (Tabla 14).

Se encontró asociación ( $p0.009$ ) entre la edad y la IRA, evidenciando que el promedio de grupo de IRA es mayor comparado con el que no desarrollo IRA. (Tabla 15).

**Tabla 14.**

**Relación entre el sexo de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

	<b>SEXO - IRA A LOS 7 DIAS</b>				
	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
HOMBRE	34	72			
	32.1	67.9	0,87	0,57 - 1,32	0,52
MUJER	25	43			
	36.8	63.2			

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

**Tabla 15.**

**Relación entre la edad de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

	<b>EDAD - IRA A LOS 7 DIAS</b>			
	<b>IRA AL 7 DIA</b>	<b>N</b>	<b>Promedio</b>	<b>U Mann-Whitney valor de P</b>
EDAD	SI	59	51,2	0,009
	NO	115	44,1	

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

#### **4.2.2 RELACION ENTRE CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES Y DESARROLLO DE IRA**

Al relacionar los diagnósticos de ingreso e IRA, se observó que los pacientes con un diagnóstico neurológico tuvieron mayor asociación (p 0,01) con el desarrollo de IRA. (Tabla 16).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la relación del tiempo de días en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el desarrollo de insuficiencia renal; a pesar de que los pacientes que desarrollaron IRA tuvieron un promedio de días mayor que los que no desarrollaron IRA. (Tabla 17).

Se observó que no hay diferencia significativa (P0.658) entre la hidratación de los pacientes que desarrollaron IRA con los que no desarrollaron. (Tabla 17).

El uso de ventilación mecánica en los pacientes aumentó el riesgo RR 1,86 IC95% (1,09 – 3,16) (p0.01) para desarrollar IRA a los 7 días. (Tabla 18).

**Tabla 16.**

**Relación entre el diagnóstico de ingreso de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

	DIAGNOSTICO DE INGRESO - IRA A LOS 7 DIAS				P
	NO		SI		
	"n"	%	"n"	%	
CARDIOVASCULAR	4	2.30%	3	1.72%	0,01
DIGESTIVO	14	8.05%	10	5.75%	
NEUROLOGICO	59	33.91%	22	12.64%	
OTROS	7	4.02%	0	0.00%	
PIEL Y TEJIDOS	7	4.02%	1	0.57%	
RESPIRATORIO	16	9.20%	13	7.47%	
SHOCK	1	0.57%	6	3.45%	
URINARIO	7	4.02%	4	2.30%	

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

**Tabla 17.**

**Relación entre los días de estancia en UCI y la hidratación de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

	IRA AL 7 DIA	N	Promedio	U Mann- Whitney valor de P
DIAS EN UCI	SI	59	18,5	0,256
	NO	115	16,5	
LIQUIDOS ML/HORA	SI	59	85,23	0.658
	NO	115	88,67	

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

**Tabla 18.**

**Relación entre la ventilación mecánica de los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

USO DE VENTILACION MECANICA - IRA AL 7 DIA						
		SI	NO	RR	IC 95%	P
Uso de Ventilación mecánica	SI	46 40,40%	68 59,60%	1,86	1,09 - 3,16	0,01
	NO	13 21,70%	47 78,30%			

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

#### **4.2.3 RELACION ENTRE EL TRATAMIENTO Y DESARROLLO DE IRA**

Se evidenció que el colistin es factor de riesgo para el desarrollo de IRA RR 1,75 IC95%(1,89 - 3,42) (p0.03). Al relacionar las características del tratamiento de colistin como la dosis y la duración en días se encontró asociación entre ellas y la

IRA, se encontró que los promedios en el grupo de IRA son mayores comparados con los que no desarrollaron. (Tabla 19, tabla 20).

El uso empírico de colistin no contribuyó un riesgo para el desarrollo de IRA RR 1,14 IC 95% (0,55 - 3,96) (p0.71). (Tabla 21).

**Tabla 19.**

**Relación entre el uso de colistin en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

USO DE COLISTIN – IRA AL 7 DIA						
		SI	NO	RR	IC 95%	P
USO DE COLISTIN	SI	26	32	1,75	1,89 - 3,42	0,03
		44,80%	55,20%			
	NO	33	83			
		28,40%	71,60%			

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

**Tabla 20.**

**Relación entre los días de uso de colistin y su dosis en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

		IRA AL 7 DIA	N	Promedio	U Mann- Whitney valor de P
DOSIS DE COLISTIN	SI		59	114,06	0.036
	NO		115	109,46	
DURACION DEL TRATAMIENTO CON COLISTIN	SI		59	9,7	0.039
	NO		115	8,2	

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

**Tabla 21.**

**Relación entre el inicio empírico de colistin en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

INICIO EMPIRICO DE COLISTIN - IRA AL 7 DIA						
		SI	NO	RR	IC 95%	P
INICIO EMPIRICO	SI	5 38,50%	8 61,50%	1,14	0,55 - 3,96	0,71
	NO	54 33,50%	107 66,50%			

Elaborado por: Villarreal K; Castro J.

#### 4.2.4 USO DE OTROS FÁRMACOS NEFROTÓXICOS Y EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La relación entre el tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos y la insuficiencia renal, evidenció que los pacientes que usaron familias de fármacos comocarbapenémicos, ureidopenicilinas y penicilinas tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda a los 7 días con resultados estadísticamente significativos: RR 2 IC 95% (1,04 - 3,82) (p0,02), RR 1,96 IC 95% (1,08 - 3,55) (p0,02) y RR 2,52 IC 95% (1,32 - 4,82) (p0,03), respectivamente. (Tabla 22).

**Tabla 22.**

**Relación entre el uso de otros fármacos nefrotóxicos en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de Insuficiencia renal aguda a los 7 días.**

CARBAPENEMICOS - IRA AL 7 DIA								
IRA AL 7 DIA		SI		NO		RR	IC 95%	P
		N	%	N	%			
CARBAPENEMICOS	SI	23	37,1	39	62,9	2	1,04 - 3,82	0,02
	NO	10	18,5	44	81,5			

UREIDOPENICILINAS	SI	20	39,2	31	60,8	1,96	1,08 - 3,55	0,02
	NO	13	20	52	80			
PENICILINAS	SI	4	66,7	2	33,3	2,52	1,32 - 4,82	0,03
	NO	29	26,4	81	73,6			
AMINOPENICILINAS	SI	4	13,8	25	86,2	0,41	0,15 - 1,07	0,04
	NO	29	33,3	58	66,7			
AMINOGLUCOSIDOS	SI	8	36,4	14	63,6	1,36	0,72 - 2,61	0,36
	NO	25	26,6	69	73,4			
GLUCOPEPTIDOS	SI	7	29,2	17	70,8	1,03	0,51 - 2,08	0,93
	NO	26	28,3	66	71,7			
QUINOLONAS	SI	5	27,8	13	72,2	0,97	0,43 - 2,18	0,94
	NO	28	28,6	70	71,4			
CEFALOSPORINAS	SI	5	20	20	80	0,65	0,28 - 1,50	0,29
	NO	28	30,8	63	69,2			

**Elaborado por:** Villarreal K; Castro J.

## CAPÍTULO V

### 5.1 DISCUSIÓN

En las unidades de cuidados intensivos (UCI) de nuestro país el aumento de infecciones por bacilos gramnegativos multiresistentes y la falta de nuevas alternativas terapéuticas, han obligado al creciente uso de colistin endovenoso (Markou N., 2011) teniendo como una de las principales complicaciones el desarrollo de Insuficiencia Renal Aguda (León I., 2011).

En este estudio el porcentaje de nefrotoxicidad por colistin fue 44.80%, en concordancia con estudios nacionales como es el realizado por León I. (2011) donde se encontró una incidencia de IRA en pacientes de UCI del 30%. Los datos internacionales como son las investigaciones reportadas por Levin et col. (2000) encontraron 46% de IRA y Nefroint (2012) realiza un estudio similar donde la incidencia de IRA fue de 40% en un grupo de 133 pacientes.

Las características demográficas analizadas en el presente estudio determinaron que a mayor edad existe mayor riesgo de desarrollar IRA. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.009$ ) únicamente en relación a la edad de los pacientes, 51.2 años ( $\pm 15$ ) y el desarrollo de IRA a los 7 días. Datos similares se encontraron en un estudio de casos y controles de Durán J. et col en UCI del hospital general de Mérida, Yucatán en el 2004, que mostró una estrecha relación entre mayor edad y desarrollo de IRA por drogas nefrotóxicas

De acuerdo a las características clínicas, en la presente investigación se encontró que el uso de ventilación mecánica aumenta el riesgo de desarrollar IRA por uso de colistin a los 7 días con un RR 1,86 IC95% (1,09 – 3,16) ( $p < 0.01$ ); en relación a la investigación de Leroy et col. (2003) quienes analizaron 124 casos de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVIM), de los cuales un 65% desarrollaron patógenos pan-resistentes, sensibles únicamente al colistin. Datos similares se observaron en el análisis de Ruiz M et col (2010), donde se encontró un 83% de NAVIM temprana por gérmenes multiresistentes. Esto se explica por el uso de ventilación mecánica que predispone al desarrollo de sepsis de foco pulmonar por microorganismos pan-resistentes.

Con respecto a las características en el tratamiento, es importante que el colistin se dosifique adecuadamente no solo para minimizar el riesgo de resistencia sino para evitar reacciones adversas como es la IRA. Los resultados que se lograron obtener en este estudio en relación a la dosis y fallo renal fueron estadísticamente significativos ( $p=0.036$ ), su promedio (114,06) nos indica que a mayor dosis mayor riesgo de FRA; estos datos concuerdan con estudios internacionales como el de Jason M. Pogue en la Universidad de Oxford en el 2011 donde concluyeron que la nefrotoxicidad ocasionada por el colistin es dosis- dependiente; dosis de 150mg cada 8 horas aumenta el riesgo de FRA ( $P < 0.03$ ). Por el contrario E VisserKift, et col. en Detroit en el 2010 sugieren que el colistin se podría utilizar incluso en combinación con otro antibacteriano especialmente en pacientes con función renal normal y recomiendan una dosificación más alta que el prospecto utilizado normalmente sugiriendo 16 MU de CMS (200mg); tomando en cuenta intervalos de dosificación de 12 horas debido a la larga vida media del colistin (14h aproximadamente).

De acuerdo a los resultados obtenidos un factor importante es la duración en días del tratamiento con colistin en los pacientes de terapia intensiva. En el análisis se tomó en cuenta un rango entre 7 - 21 días que están dentro del esquema de tratamiento con colistin; de esto se obtuvo que la mayoría de pacientes tuvo un promedio de uso de colistin de 9,4 días ( $\pm 3,3$ ), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.039$ ). Según su promedio (9,7), nos señala que mientras más días de uso, mayor es el riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda RR 1,75 IC95%(0,89 - 3,42) ( $p=0.03$ ). Estos datos son similares a los encontrados por Hartzell et col. (2007) en una investigación realizada en 66 pacientes donde se encontró que existe mayor riesgo de nefrotoxicidad por administración de colistin por más de 7 días (OR=3.7). Del mismo modo, Alexandre Prehn A. en el Hospital Sao Lucas Brazil en el 2012 observó que los pacientes con una duración de tratamiento más largo se exponían a mayor nefrotoxicidad (14,0 vs 6,5 días,  $p < 0,001$ ). Datos similares se obtienen en el estudio de Durán J. et col. en Yucatán en el 2004, donde la IRA se manifestó antes de los 3 días en el 24,1 %, entre 3 y 7 días en el 34,4 % y después de 7 días en el 41,3 %.

En el presente estudio se encontró que el uso de carbapenémicos, ureidopenicilinas y penicilinas, si aumenta el riesgo de desarrollar IRA a los 7 días [RR 2,00 IC 95% (1,04 – 3,82) (p0.02), RR 1,96 IC 95% (1,08 – 3,55) (p0.023), RR 2,52 IC 95% (1,32 – 4,82) (p0.03) respectivamente], datos que confirman informes anteriores que demuestran que los agentes nefrotóxicos concomitantes aumentan el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes tratados con colistin; como el estudio de Matthew E. Falagas et col. en la Universidad de Boston en el 2007, donde comprobaron que agentes nefrotóxicos concomitantes pueden predisponer a un paciente a desarrollar nefrotoxicidad y que su uso debe reducirse al mínimo durante la terapia de colistin.

Con respecto a otros antibióticos, en esta investigación se observó que el uso de aminoglucósidos, no aumenta el riesgo de desarrollar IRA a los 7 días RR 1,36 IC 95% (0,71 – 2,61) (p0.361) en contraste con otros estudios como el de Tony Velkov en el 2010 quien determinó que el colistin en combinación con aminoglucósidos aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. W.R. Wolowich en el 2014 evaluó el uso de colistin en 42 pacientes y encontró que a mayor dosis de aminoglucósido en terapia combinada con colistin, mayor es la tasa de nefrotoxicidad (p = 0,014).

## **5.2 LIMITACIONES**

Una limitación del estudio fue la posible malinterpretación de números y palabras escritos a mano con caligrafía poco clara.

No fue posible la medición del peso en los pacientes de terapia intensiva por estar en un estado crítico por lo que se calculó un peso estimado de acuerdo a las características clínicas del paciente. Esto constituye una limitación en la dosificación del colistin, ya que se debería administrar por kilogramo de peso.

Al no disponer del peso real de los pacientes, dato fundamental para calcular el Clearance de creatinina y así poder diagnosticar la insuficiencia renal aguda, se tuvo que utilizar la fórmula CKD-EPI, que no incluye el peso corporal del paciente para evitar sesgos en el diagnóstico de IRA.

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES

- No se encontró relación entre el sexo y el desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) por uso de colistin.
- Existe relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y el desarrollo de IRA; los pacientes de mayor edad tienen más riesgo de desarrollar IRA por uso de colistin.
- Las características clínicas de los pacientes como el tiempo de internación en UCI y la hidratación recibida no mostraron relación con el desarrollo de IRA.
- El diagnóstico con el que ingresa el paciente mostró relación con el desarrollo de IRA; debido a que una condición más crítica del paciente lleva al uso de ventilación mecánica (VM) que predispone más fácilmente al desarrollo de complicaciones infecciosas de tipo respiratorio por gérmenes multidrogo resistentes que obligan el uso de antibióticos de amplio espectro como el colistin. De esta manera el uso de VM también representa un riesgo para el desarrollo de IRA
- El colistin mostró ser un factor de riesgo para desarrollar IRA puesto que el 44,8% de los pacientes que lo usaron presentaron IRA. Además se observó que el riesgo de desarrollar IRA es aún mayor si se usan dosis altas (150mg) de colistin y por más tiempo.
- La IRA en los pacientes que usaron colistin fue más evidente al séptimo día que en los pacientes que desarrollaron IRA usando otros antibióticos en quienes fue mayor al tercer día.
- El uso de fármacos como colistin y otros antibióticos usados en UCI demostraron ser factores predisponentes para el desarrollo de IRA, debido a que el 33,9% de los pacientes que los usaron la desarrollaron al séptimo día, de los cuales el 44% usaron colistin y el 56% usaron otros antibióticos.
- La urea y el gasto urinario no se usaron como elementos de diagnóstico de IRA, porque se observó que los pacientes presentaban valores alterados desde su ingreso a UCI y esto correspondía a su condición clínica y no a un fallo renal agudo. Además el gasto urinario no se alteró en la mayoría de pacientes.

## 6.2 RECOMENDACIONES

- Hay una clara necesidad de nuevas investigaciones sobre el colistin y establecer relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas para evitar reacciones adversas y efectividad de los mismos así como determinar el uso de terapia combinada y la seguridad de la misma.
- Evaluar la condición hemodinámica del paciente al ingreso antes del uso de Colistin.
- La dosis de colistin debe ser ajustada para cada paciente según el peso para minimizar riesgos.
- La utilización del colistin debe respaldarse en estudios bacteriológicos serios, analizando cepas frecuentes en las diversas unidades de cuidados intensivos.

## CAPÍTULO VII

### ANEXOS

#### Formulario De Recolección De Datos

#### FORMULARIO DE RECOLECCION DE INFORMACION DE PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA DE LA CLINCA LA MERCED

**Paciente:**

**Fecha:**

Edad	Años	
Sexo	Masculino Femenino	
Estancia en UCI		
Medicación neurotóxica	Si No	
Uso de Colistin	<b>Si</b> <b>No</b>	
Duración del tratamiento con Colistin		
Inicio empírico del tratamiento con Colistin	Si No	
Dosis de colistin	Carga Mantenimiento Infusión	

Concordancia del antibiograma con el antibiótico seleccionado	Si	
	No	
Cual medicación nefrotóxica		
Creatinina a la admisión a UCI		
Diagnóstico de ingreso a UCI	Dg CIE 10	
Complicaciones	Dg CIE 10	
Pertinencia de la hidratación del paciente	Insuficiente	
	Suficiente	
	En Exceso	
Uso de ventilación mecánica	Si	
	No	
Terapia de sustitución renal	Si	
	No	
Alteración renal por ecografía	Si	
	No	

## CAPITULO VIII

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. C. Andrew DeRyke, Amanda J. Crawford, NizamUddin and Mark R. Wallace: Colistin Dosing and Nephrotoxicity in a Large Community Teaching Hospital. Department of Pharmacy, Orlando Health, Orlando, Florida; Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Florida, December 2009/Returned for modification 21 February 2010/Accepted 17 July 2010 Vol 54 N10
2. Sánchez Sicilia L. Insuficiencia renal aguda. En: Farreras R, ed. Medicina Interna. 14 ed. Madrid: Ediciones Harcourt; p.14. 2000.
3. Capote E, Capote L, Castañer J, Mora S. Rodríguez N. Letalidad asociada con la insuficiencia renal aguda en una unidad de cuidados intensivos de adultos. RevCubMed MI. 2008; 37(2): 65-68. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572008000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572008000200002) (citado 9 jun 2010)
4. Iness A, Catto GRD. Renal failure. En: Nimmo WS, Rowbotham DJ, Smith G. Anaesthesia. 2ª. Ed. Oxford: Blackwell Science: 27-47. 1996
5. Liaño F, Gallego A, Pasqual J, García-Martín F et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. Nephron 1998 ; 63: 21-31
6. García P., Schweineberg J., D'Achiardi R., Delgado V. Insuficiencia renal aguda. En: Rozo R., D'Achiardi R., editores. *Guías de práctica clínica: nefrología*. Primera edición. Bogotá, D.C.: CEJA 2003; 114-25.

7. Santamaría C, Mykietiuk A, Temporiti E, Stryjewski ME et al: Nephrotoxicity associated with the use of intravenous colistin. *Scand Infect Dis* 2009, 41:767-769.
8. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H: Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2009, 34:434-438.
9. Navarro J, Mora C. Fracaso renal agudo por nefrotóxicos. En Liaño: F, Pascual J (eds.). *Fracaso renal agudo*. Barcelona: Masson, 2000;139-70.
10. Brady H, Brenner B. Acute Renal Failure. En: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper DI et al, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14ª. Ed. New York: McGraw Hill.1998; p. 1504-1513.
11. Guadalupe C, Cruz L, Sánchez J, Estrada A, Insuficiencia Renal Aguda en pacientes críticos *Revista mexicana de medicina critica y terapia intensiva*, Vol. XXIII ,Número .2 : 89-93 ,2009
12. Watnick S, et al. Riñón. En: Tierney L, et al. *Diagnóstico Clínico y tratamiento*. Manual Moderno- Bogotá. 2004 ;P: 132:. Disponible en: <http://www.current-med.com/ch22.html>. (citado 3 jun 2010) .
13. Dybedock L, Kane K. Are diuretics helpful in acute renal failure? *J FamPract* 52 (3):188-90. 2003. Disponible en : [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) (citado 23 jun 2010)
14. Marull M, Smichowski A, Sosa L, Ojeda J. Insuficiencia renal aguda en pacientes críticos. Universidad Nacional del Nordeste. *Comunicaciones científicas y tecnológicas*. Resumen: M-046: p 76-77. 2006. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M->

a. 046.pdf (citado 3 jun 2010)

15. Cruz M, Hernández-Rojas M, Hernández L, Espinoza L, Huerta T. Historia natural de la insuficiencia renal aguda y las dificultades para el diagnóstico. *RevAsocMexMedCrit y Ter Int* 2000;4:77-84
16. Guyton J, Hall J. *Medical Physiology*. Ed. 11th. Elsevier. 2004
17. Liaño F, Álvarez Rangel E, Junco E. Definiciones de insuficiencia renal aguda y terminología. *GUÍAS SEN: Actualización en fracaso renal agudo*. *Nefrología* 2007;27(Supl 3):3-14.
18. Miyahira, J. Insuficiencia renal aguda. *RevMedHered*, 2003;14(1):36-43
19. John R, Herzenberg A M. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J ClinPathol*. 2009;62(6):505-15.
20. Pascual J, Tenorio MT, Liaño F. Fracaso renal agudo parenquimatoso. En Avendaño LH. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana,2009;765-74.
21. Pascual J, Tenorio MT, Liaño F. Fracaso renal agudo parenquimatoso. En Avendaño LH. *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 2009;765-74.
22. Carbonell N, Blasco M, Sanjuán R, García-Ramón R, Blanquer J. Carrasco A. Fracaso renal agudo en la unidad de cuidados intensivos. Estudio observacional prospectivo. *Nefrología*. 2004; 34(1):467-53.
23. Coyne DW. Renal Diseases. En: CarteyChF, Lee HH, Woeltje KF, editores. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 29ª. Ed. Filadelfia.1998; p.227-242.

24. Wagner O, Lieske J, Toback G. Molecular and cell biology of acute renal failure: New therapeutic strategies. *New Hor.*1995;3:634-649.
25. Brezis M, Seymour R, Epstein F. Acute Renal Failure. En: Brenner BM, Rector FC, editores. *The Kidney 4<sup>a</sup>*. Ed. Filadelfia: WB Saunders;. 1991; p. 993-1061.
26. Cruz Me, Hernández-Rojas Me, Baltazar Tja, Molinar Rf, Hernández LD. Alteraciones gasométricas, hemodinámicas y metabólicas renales en pacientes críticos con insuficiencia renal aguda oligúrica. *RevAsocMexMedCrit y Ter Int.*1995; 9:159-166.
27. Brown R, Babcock R, Talbert J, Gruenberg J, Czurak CH, Campbell M. Renal function in critically ill postoperative patients: sequential assessment of creatinineosmolar and free water clearance. *Crit Care Med* 2004;8:68-72.
28. Coggins CH, Fang LST. Acute renal failure associated with antibiotics, anesthetic agents, and radiographic contrast agents. En: Brenner BM, Lazarus JM, editores. *Acute Renal Failure 1<sup>a</sup>*. Ed. Philadelphia: WB Saunders: 283-320. 2006
29. Shin B, Mackenzie CF, Helrich M. Creatinine clearance for early detection of posttraumatic renal dysfunction. *Anesthesiology.*2007;64-605-609.
30. Van Bommel E, Bouvy N, So K, Vicent H, Zietse R, Bruining H, Weimar W. High-risk surgical acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemodiafiltration: metabolic control and outcome in sixty patients. *Nephron.*1995:185-192.
31. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *ClinChimActa.* 2005;351(1-2):31-47.

32. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *KidneyInt* 2008;73(8):940-6.
33. Cardoso E, Alegrant F, Galvez A. Moyano I. Comportamiento de la insuficiencia renal aguda en la Unidad de Cuidados intensivos. *MediCiedgo*.2007 ; 13(2).. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13\\_supl2\\_07/vol13\\_supl2\\_07.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_supl2_07/vol13_supl2_07.html) (citado 3 jun 2010)
34. Rojas N, Fong M, Torres J, Hechavarría C. Repercusión de la insuficiencia renal aguda sobre la mortalidad general en una unidad de cuidados intensivos. *Medican* .2001;5(4):26-31.
35. Monica Rocco1\*, Luca Montini2, Elisa Alessandri1, Mario Venditti3, Amalia Laderchi1, Gennaro De Pascale2, Giammarco Raponi3, Michela Vitale1, Paolo Pietropaoli1 and Massimo Antonelli: Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistinmethanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Anesthesiology and Intensive Care, Sapienza University of Rome, Viale del Policlinico 155, 00161 Rome, Italy* .Rocco et al. *CriticalCare* 2013, 17:R174
36. Liaño F, Tenorio MT, Rodríguez Mendiola N. Clasificación, epidemiología y diagnóstico de la insuficiencia renal aguda. En: Roglan A, Net Castel A (eds.). *Disfunción renal aguda en el paciente crítico*. Barcelona: Ars Médica, 2009; 1-14.
37. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A: Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 26:504-507.

38. Pérez Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M, Monedero P, De Irala J, Lavilla Francisco J. Evaluation of the prognostic value of the risk, injury, failure, loss and and-stage renal failure (RIFLE) criteria for acute kidney injury. *Nephrology* 2008; 13:361-6.
39. Tony Velkov, Kade D Roberts, Roger L Nation, Philip E Thompson, and Jian Li: Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics. Medicinal Chemistry, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, 381. Royal Parade, Parkville 3052, Victoria, Australia. *Future Microbiol.* 2013 June ; 8(6): . doi:10.2217/fmb.13.39.
40. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K: Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *IntAntimicrob Agents* 2005, 25:11-25.
41. Markou N, MarkantonisSL, Dimitrakis E, Panidis D et al: Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *ClinTher* 2008, 30:143-151.
42. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E et al: Population pharmacokinetic analysis of colistinmethanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically-ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *AntimicrobAgentsChemother* 2009, 53:3430-3436.
43. Katsuma N, Sato Y, Ohki K, Okimura K, Ohnishi K, Sakura N. Development of des-fatty acylpolymyxin B decapeptide analogs with

*Pseudomonas aeruginosa*-specific antimicrobial activity. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 2009; 57:332–336. [PubMed: 19336926]

44. Salinas C, Hernández A, Oropeza R, Olvera C, Poblano M, Franco J: Colistin en el tratamiento de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogoresistente. *Revista de la Asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*. Oct-Dic 2010; Vol XXIV. Num 4, 54: 173-177
45. W.R. Wolowich, E. Cano, J. Altamirano, P. Laowansiri et al. : Colistin-associated nephrotoxicity in critically ill patients and simulated colistimethate sodium and colistin levels. Department of Pharmacy, Jackson Memorial Hospital, Miami, USA ; 3 Division of Infectious Diseases-May 2014
46. Jason M. Pogue, Jiha Lee, Dror Marchaim, Victoria Yee, Jing J. et al: Incidence of and Risk Factors for Colistin- Associated Nephrotoxicity in a Large Academic Health System. Wayne State University School of Medicine. Detroit Medical Center, Michigan. Received 18 April 2011; accepted 25 July 2011
47. Tony Velkov, Philip E. Thompson‡, Roger L. Nation, and Jian Li: Structure—Activity Relationships of Polymyxin Antibiotics. School of Medicine, Deakin University, Pigdons Road, Geelong 3217, Victoria, Australia Medicinal Chemistry and Drug Action, Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, 381 Royal Parade, Parkville 3052, Victoria, Australia. *J Med Chem*. Authormanuscript; available in PMC 2010 September 1
48. Bergen PJ, Bulitta JB, Forrest A, Tsuji BT, Li J, Nation RL: Pharmacokinetic (PK)/Pharmacodynamic (PD) investigation of

colistin (C) against *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) using an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:3783-3789.