

CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 2
--------	--------------	---------	---	----------	------	--------	--------

Neiva, Mayo 20 de 2016

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Jackeline Barreto Mora,

con C.C. No. 40731016.

Lina Andrea Candelo,

con C.C. No. 24347288

Claudia Fernanda Sambonii ,

con C.C. No. 1082774394.

Luis Carlos Alvarez Perdomo,

con C.C. No. 80039578.

autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado; Titulado **“Factores asociados a nefrotoxicidad por polimixina B en un hospital universitario de Neiva, Colombia. 2011 - 2015”**; presentado y aprobado en el año 2016 como requisito para optar al título de Especialización Epidemiología; autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

ⓐ Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.

- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.

- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 2
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Jackeline Barreto Mora

Firma: _____

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Lina Andrea Candelo

Firma: _____

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Claudia Fernanda Samboni

Firma: _____

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Luis Carlos Alvarez

Firma: _____

	GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS						
	DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 5

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Factores asociados a nefrotoxicidad por polimixina B en un hospital universitario de Neiva, Colombia. 2011-2015.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Barreto Mora	Jackeline
Candelo	Lina Andrea
Samboni Fernandez	Claudia Fernanda
Alvarez Perdomo	Luis Carlos

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Porras Ramírez	Alexandra

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Aristizabal	Juan Carlos
Osorio Pinzón	Johanna Vanessa

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialización Epidemiología

FACULTAD: Salud

GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS								
DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO								
	CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 5

PROGRAMA O POSGRADO: Epidemiología

CIUDAD: Neiva AÑO DE PRESENTACIÓN: 2016 NÚMERO DE PÁGINAS:

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___ Grabados___ Láminas___
 Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros___

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

1. Injuria renal
2. Polimixina B
3. Bacterias gram negativas multidrogoresistente. Bacteria
4. Factores de riesgo

Inglés

- Kidney Injury
- Polimixin B
- Multi-Drug Resistant Gram negative
- Risk Factors

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción: El surgimiento de infecciones severas causadas por bacterias Gram Negativas multidrogoresistentes (GNMDR), sumado a la carencia de nuevas opciones terapéuticas efectivas, ha llevado a retomar el uso de polimixina B, a pesar de su perfil de nefrotoxicidad.

GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS						
DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA 3 de 5

Objetivo: Determinar la incidencia y factores relacionados con el desarrollo de nefrotoxicidad asociada al uso de polimixina B, en pacientes adultos con infecciones causadas por GNMDR.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, tipo cohorte histórica, con un análisis de casos y controles anidado, realizado en un Hospital Universitario de tercer nivel de Colombia entre 2011-2015, en pacientes que recibieron polimixina B intravenosa por más de 48 horas.

Resultados: De 139 pacientes incluidos en el estudio, 61 (44%) desarrollaron falla renal aguda por criterios AKIN. Los factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad fueron: dosis diaria de polimixina B (OR 2,19; IC 95% 1,04-4,64), días de estancia en UCI (OR 1,03; IC 95% 1,00-1,06), presencia de infección nosocomial (OR 6,43; IC 95% 2,12-19,47) y requerimiento vasopresor (OR 5,38; IC 95%: 2,40-12,07).

Conclusión: La tasa de nefrotoxicidad observada en pacientes que recibieron Polimixina B es considerable; su origen probablemente multifactorial y agravada por estado crítico de pacientes con infecciones nosocomiales por GNMRD.

Palabras Clave: Injuria renal, polimixina B, bacterias Gram negativas multirresistentes.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS

DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

	CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	4 de 5
---	--------	--------------	---------	---	----------	------	--------	--------

Introduction: The rise of infections caused by Multi-Drug Resistant Gram negative Bacteria (MDR-GN), added to the lack of new effective therapeutic options, have led to the widespread use of polymixin B, despite its adverse renal toxicity profile.

Objective: To determine the incidence and risk factors associated to acute renal failure, in patients with infections caused by MDR-GN, treated with Polimixin B.

Methods: A retrospective cohort, with a nested case-control study, of all adult patients who received Polimixin B for more than 48 hours, at a tertiary university hospital in Colombia (2011-2015) was performed.

Results: Of 139 patients included in our study, 61 (44%) developed acute renal failure by AKIN criteria. Independent risk factors for the development of acute renal failure included: Total polymixin B daily dose (OR 2,19 IC 95% 1,04-4,64), length of stay at ICU (OR 1,03 IC 95% 1,00-1,06), presence of nosocomial infection (OR 6,43 IC 95% 2,12-19,47) and vasopressor use (OR 5,38 IC 95%: 2,40-12,07).

Conclusion: The rate of acute renal failure associated to polymixin B therapy is considerable; its origin is probable multifactorial and likely aggravated by the critical ill state of patients enduring nosocomial infections caused by GNMDR

Key Words: *Polimixin B, Acute Renal Failure, AKIN criteria, MDROs: Multi-Drug Resistant Organisms,*

GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS

DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

	CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	5 de 5
---	---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro Betancourt

Firma: 

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nota de aceptación:

Aprobado mediante Acta No. 006 del
22° de abril de 2016



Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Mayo del 2016.

FACTORES ASOCIADOS A NEFROTOXICIDAD POR POLIMIXINA B EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE
NEIVA, HUILA 2011-2015

CLAUDIA FERNANDA SAMBONI HOYOS
JACKELINE BARRETO MORA
LINA ANDREA CANDELO RIOS
LUIS CARLOS ALVAREZ PERDOMO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA - HUILA
2016

FACTORES ASOCIADOS A NEFROTOXICIDAD POR POLIMIXINA B EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE
NEIVA, HUILA 2011-2015

CLAUDIA FERNANDA SAMBONI HOYOS
JACKELINE BARRETO MORA
LINA ANDREA CANDELO RIOS
LUIS CARLOS ALVAREZ PERDOMO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Epidemiología

Asesor

JUAN CARLOS ARISTIZABAL MSc.
Estadístico, Epidemiólogo

JOHANNA V. OSORIO PINZÓN. MD,MSc.
Médica Internista, Infectóloga.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA - HUILA
2016

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Mayo del 2016.

DEDICATORIA

Esta tesis es dedicada primeramente al forjador de nuestro camino, padre celestial que siempre nos acompaña y nos levanta de cada adversidad. A nuestra Alma mater universidad Sur colombiana por habernos aceptado en este posgrado y abierto las puertas de su seno científico, a los diferentes docentes que brindaron todo su conocimiento y apoyo para culminar con éxito este proyecto.

Así como también dedicamos este trabajo a nuestros asesores de tesis por sus conocimientos, sus orientaciones, su persistencia, su paciencia y su motivación que han sido fundamentales en nuestros primeros pasos como investigadores. Y a todas las personas incluyendo amigos y familiares que nos apoyaron de forma incondicional y aportaron a la construcción de cumplir con un logro más en nuestras vidas como profesionales de la salud.

Claudia Fernanda
Jackeline
Lina Andrea
Luis Carlos

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A la Universidad Surcolombiana por ofrecer esta especialización.

A los asesores JUAN CARLOS ARISTIZABAL MSc. Estadístico, Epidemiólogo, JOHANNA V. OSORIO PINZÓN. MD, MSc. Médica Internista, Infectóloga. por sus aportes, conocimientos y enseñanzas valiosas

Especial agradecimiento y reconocimiento al interés mostrado por nuestro trabajo y las sugerencias recibidas por los profesores DOLLY CASTRO BETANCOURTH y ALEXANDRA PORRAS.

A todos los colaboradores, Mil Gracias...

CONTENIDO

	Pág.
1. ANTECEDENTES	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
2.1 DESCRIPCION CONCEPTUAL	20
2.2 DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO	20
2.3 DESCRIPCION DEL PROBLEMA	20
2.4 PREGUNTA DE INVESTIGACION	21
3. JUSTIFICACION	22
4. OBJETIVOS	26
4.1 OBJETIVO GENERAL	26
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	26
5. MARCO TEORICO	27
5.1 RESISTENCIA BACTERIANA	31
6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	37
7. DISEÑO METODOLÓGICO	39
7.1 TIPO DE ESTUDIO	39
7.2 LUGAR	39
7.3 POBLACION Y MUESTRA	39
7.4 DEFINICION DE VARIABLES	39
7.4.1 Variables cualitativas nominales	39
7.4.2 Variables cuantitativas	40
7.4.3 Dosis Polimixina B y ajuste renal	40

		Pág.
7.5	ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSION	40
7.6	TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	40
7.7	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS	41
7.8	CODIFICACION Y TABULACION	41
7.9	ANALISIS ESTADISTICO	41
7.10	CONSIDERACIONES ETICAS	42
8.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
9.	RESULTADOS	44
9.1	DESCRIPCION SOCIODEMOGRAFICA	44
9.2	CARACTERISTICAS CLINICAS	46
9.3	ANALISIS BIVARIADO	57
9.4	MULTIVARIADO	59
10.	DISCUSIÓN	68
11.	CONCLUSIONES	72
12.	RECOMENDACIONES	74
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
	ANEXOS	83

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Incidencia estimada y mortalidad de las bacterias Gram-negativas resistentes a los antibióticos en los Estados Unidos	33
Tabla 2	Clasificación de las β -lactamasas	34
Tabla 3	Clasificación de AKIN para diagnóstico de injuria renal aguda	36
Tabla 4	Características sociodemográficas	47
Tabla 5	Características clínicas	55
Tabla 6	Factores asociados a falla renal	57
Tabla 7	Correlación de falla renal (AKIN)	58
Tabla 8	Correlación de creatinina sérica a los 7 días	59
Tabla 9	Regresión logística falla renal	61
Tabla 10	Regresión lineal múltiple falla renal (AKIN)	62

LISTA DE FLUJOGRAMAS

	Pág.
Flujograma 1 Historias clínicas incluidas para el análisis	44

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica 1 Cajas y bigotes para la edad	45
Grafica 2 Histograma de edad	46
Grafica 3 Presencia de comorbilidades	48
Grafica 4 Servicio tratante	49
Grafica 5 Duración de estancia hospitalaria y terapia antibiótica	49
Grafica 6 Sitio de Localización de la infección	50
Grafica 7 Tipos de microorganismos	51
Grafica 8 Uso concomitante de antimicrobianos	52
Grafica 9 Uso de otros agentes nefrotóxicos	52
Grafica 10 Reacciones adversas a la polimixina B	53
Grafica 11 Proporción de falla renal según clasificación AKIN	54
Grafica 12 Relación de dosis diaria de polimixina B y falla renal	60
Grafica 13 Relación de la dosis total de polimixina B y falla renal	60
Grafica 14 Correlación entre la creatinina medida en los diferentes tiempos	63
Grafica 15 Correlación entre la creatinina medida en los diferentes tiempos y falla renal	63
Grafica 16 Relación de las creatininas medida en los diferentes tiempos y falla renal	64
Grafica 17 Correlación de la creatinina inicial y creatinina a los 7 días	64

	Pág.
Grafica 18 Correlación de la edad y creatinina a los 7 días	65
Grafica 19 Correlación de creatinina a los 7 días y días de hospitalización	65
Grafica 20 Correlación de creatinina a los 7 días y estancia en UCI	66
Grafica 21 Desempeño del modelo de regresión de falla renal	66
Grafica 22 Desempeño del modelo de regresión de mortalidad	67
Grafica 23 Curva ROC del modelo para falla renal	67
Grafica 24 Tasa IAAS Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva 2013 – 2015	70

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Instrumento de recolección de datos	83

RESUMEN

Introducción: El surgimiento de infecciones severas causadas por organismos multidrogosresistentes (MDROs), sumado a la carencia de nuevas opciones terapéuticas efectivas, ha llevado a retomar el uso de polimixina B, a pesar de su perfil de nefrotoxicidad.

Objetivo: Determinar la incidencia y factores relacionados con el desarrollo de nefrotoxicidad asociada al uso de polimixina B, en pacientes adultos con infecciones causadas por MDROs.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, tipo cohorte histórica, con un análisis de casos y controles anidado, realizado en un Hospital Universitario de tercer nivel de Colombia entre 2011-2015, en pacientes que recibieron polimixina B intravenosa por más de 48 horas.

Resultados: De 139 pacientes incluidos en el estudio, 61 (44%) desarrollaron falla renal aguda por criterios AKIN. Los factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad fueron: dosis diaria de polimixina B (OR2,19; IC95% 1,04-4,64), días de estancia en UCI (OR1,03; IC95% 1,00-1,06), presencia de infección nosocomial (OR6,43; IC95% 2,12-19,47) y requerimiento vasopresor (OR5,38; IC95%: 2,40-12,07).

Conclusión: La tasa de nefrotoxicidad observada en pacientes que recibieron polimixina B es considerable; su origen probablemente multifactorial y agravada por estado crítico de pacientes con infecciones nosocomiales por MDROs.

Palabras claves. Injuria renal, polimixina B, bacterias Gram negativas multidrogosresistentes.

ABSTRACT

Background: In Colombia, the widespread dissemination of extended-spectrum β -lactamases (ESBL) organisms has led to the indiscriminate use of carbapenems agents. As a result, the rate of carbapenem-resistance in our institution for *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* corresponds to 78%, 33% y 11%, respectively. In the last decade, the rise of infections caused by Multi-Drug Resistant Gram Negative Bacteria (MDR-GN), including *Carbapenem-Resistant-Enterobacteriaceae* (CRE); in addition to the lack of new effective therapeutic options, have led to the extensive use of Polymyxin B, despite its adverse renal toxicity profile. Recent reports have suggested better tolerability and decreased rates of nephrotoxicity associated with Polymyxin B; albeit determination of other factors contributing to nephrotoxicity remain unclear. Herein, we aim to determine the incidence and risk factors associated with acute renal failure (ARF) in a large case-series of patients with infections caused by MDR-GN, treated with Polymyxin B.

Methods: A retrospective cohort, with a nested case-control study, of all adult patients who received polymyxin B for more than 48 hours, at a tertiary university hospital in Colombia, from January 2011 to June 2015, was performed. ARF was defined by AKIN criteria, measured at 7 days, and at the end of polymyxin B treatment. Epidemiological, clinical and laboratory variables were obtaining from detailed patient chart review. A univariate and multivariate analysis was performed to determine independent factors associated with ARF. Stata 12 software was used for statistical analysis.

Results: Of 139 patients included in our study, 102 were male with median age of 49 years (IQR:28-64). Ninety-five patients (68.3%) were treated in the ICU; the majority (27%) had intra-abdominal pathology. Sixty-one patients (44%) developed ARF; by AKIN classification: Stage 1: 21(15.1%); Stage 2: 19(13.7%), and stage 3:21(15.1%). The median duration of polymyxin B treatment was 11 days (IQR:8-15) for patients with ARF compared with 14 days (IQR:10-20) days in patients without ARF ($p=0,013$). In the multivariate analysis, independent risk factors for the development of ARF included: total polymyxin B daily dose (OR=2.19, 95% CI [1.04, 4.64]), length of stay at ICU (OR=1.03, 95% CI [1.00, 1.06]), presence of nosocomial infection (OR=6.43 95% CI [2.12, 19.47]), and vasopressor use (OR=5.38, 95% CI [2.40-12.07]). The overall mortality was higher among patients who developed ARF (58.6%) compared with non-renal failure patients (25.6%) ($p = 0,001$).

Conclusion: In this large case series, the rate of acute renal failure associated with polymyxin B therapy is greater than recently reported in studies from the last decade, and associated with increased mortality. The origin of ARF associated to polymyxin B is likely multifactorial and aggravated by the critically ill state of patients enduring nosocomial infections caused by MDROs.

Key words. Polymyxin B, Acute Renal Failure, AKIN criteria, MDROs: Multi-Drug Resistant Organisms.

1. ANTECEDENTES

La aparición y posterior diseminación de bacterias gram negativas multiresistentes (MDROs, Multi-drug Resistant Organism por sus siglas en inglés) en nuestro medio hospitalario, representa un gran problema de salud pública¹. Entre los microorganismos más frecuentes se encuentran: bacterias entéricas resistentes a carbapenémicos (ertapenem, meropenem, imipenem o doripenem), entre ellas *E. coli*, *Klebsiellapneumoniae* y *Enterobacterspp.*, gram negativos no fermentadores como *Pseudomonasaeruginosa* a menudo con alta tasa de resistencia a múltiples grupos de antimicrobianos y *Acinetobacterbaumannii*, el cual intrínsecamente exhibe múltiple resistencia a diversos antibióticos. En EEUU, anualmente las bacterias multiresistentes explican 2 millones de infecciones y aproximadamente 23.000 muertes anuales². En hospitales representativos de Latinoamérica y el Caribe, estos microorganismos representan una tasa mayor del 50% de infecciones en Unidad de cuidado Intensivos (UCI)³.

En Colombia, la tasa de resistencia de *Acinetobacterspp* a carbapenémicos supera el 50% mientras *Pseudomonasaeruginosa*, evidencia tasas de resistencia a imipenem alrededor del 22%⁴. Así, mismo en aislamientos provenientes de Infecciones de tracto urinario en Colombia (ITU), *Klebsiellaspp* muestra una resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación de un 10%; hasta en 17% de los casos, los aislamientos demuestran expresión de carbapenemasas (*Klebsiellapneumoniae* productora de carbapenemasas – KPC)^{5,6}.

¹ KARAISKOS, Ilias, y GIAMARELLOU, Helen. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. Expert opinion on pharmacotherapy. 2014; 15(10):1351-1370.

² Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013; <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>. Búsqueda Enero 22, 2015

³ LUNA, Carlos M.; RODRIGUEZ-NORIEGA, Eduardo.; BAVESTRELLO, Luis y GUZMAN-BLANCO, Manuel. Gram-negative infections in adult intensive care units of Latin America and the Caribbean. Critical care research and practice. 2014, Article ID 480463. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/480463>.

⁴ CORTES JA,; LEAL AL,; MONTANEZ AM, *et al.* Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2013; 17(3):346-352.

⁵ VILLA, Lina M.; CORTES, Jorge A.; LEAL, Aura L.; MENESES, Andrés y MELENDEZ, Martha P, GREBO. Resistance to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* in Colombia hospitals. Revista chilena Infectol. 2013; 30(6): 605-610.

La diseminación exitosa de esta última sobre hospitales Colombianos en los últimos 10 años tiene un gran impacto sobre la morbimortalidad de los pacientes afectados, dejando a su paso pocas opciones terapéuticas disponibles⁷. Datos provenientes del grupo de vigilancia de resistencia en Bogotá (GREBO), en general posicionan la multiresistencia en Gram negativos como la principal limitación en la elección antibiótica empírica, especialmente en UCI donde la tasa de resistencia exhibe marcadores preocupantes⁸. En cuanto a información local de nuestra institución, en aislamientos de UCI (2011-2013), la resistencia a carbapenémicos para *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A.baumannii* corresponde a 11%, 33% y 78%, respectivamente⁹.

Kamila Abdelraof y colaboradores, en 2012 ante el aumento de la prevalencia de las infecciones por gérmenes gram negativos multiresistentes que ha llevado a retomar el uso de polimixina B; se cuestionaron sobre las propiedades nefrotóxicas de polimixina B las cuales son poco conocidas, por lo tanto realizaron un estudio cuyo objeto fue caracterizar la nefrotoxicidad asociada con polimixina B, con énfasis en examinar el impacto de la frecuencia de dosis y la aparición de compromiso renal. Ellos trabajaron con Ratas Sprague-Dawley las cuales fueron divididas en dos grupos y se le administró la misma dosis diaria total de polimixina B por vía subcutánea, pero con diferentes frecuencias de dosificación (o bien 20 mg / kg de peso corporal cada 24 horas o 5 mg / kg cada 6 horas). Las concentraciones de fármaco en el tejido renal se compararon entre los dos grupos a las 24 horas, los tejidos renales se cosecharon a las 48 horas y se compararon histológicamente. La creatinina sérica se midió cada día hasta completar 10 días y se definió nefrotoxicidad como elevación de la creatinina en suero (2 veces la línea de base). La nefrotoxicidad inducida por polimixina B se manifestó como la elevación de la creatinina sérica, produciendo necrosis tubular aguda; observándose lesión extensa de los túbulos proximales. Las lesiones más graves

⁶ LEAL, Aura L, CORTES Jorge A, ARIAS Gerson, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(5):298-303.

⁷ RODRIGUEZ, Edna C, ; SAAVEDRA, Sandra y LEAL, Aura L, et al. Diseminación de *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC-3 en hospitales de Bogotá durante un periodo de tres años. *Biomédica* 2014;34(Suppl 1):224-231.
doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1696>.

⁸ LEAL, Aura L.; ESLAVA-SCHMALBACH, Javier ; ALVAREZ, Carlos ; BUITRAGO, Giancarlo, y MENDEZ, Matilde, Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (GREBO). Canales Endémicos y Marcadores de Resistencia Bacteriana, en Instituciones de Tercer Nivel de Bogotá, Colombia. *Rev. salud público*. 2006; Sup.8 (1):59-70.

⁹ Guías de manejo Antibiótico HUHMP, segunda Edición, 2013; ISBN: 978-958-46-5651-3. Pág. 27.

y las concentraciones de fármaco más altas se alcanzaron en los riñones del grupo de dosificación cada 6 horas. El grupo de dosificación de cada 24 horas experimentó una aparición más gradual de nefrotoxicidad, que podría atribuirse a las concentraciones en los tejidos del riñón a menor dosis del medicamento ($48,5 \pm 17 \mu\text{g} / \text{g}$ frente a $92,1 \pm 18,1 \mu\text{g} / \text{g}$ de polimixina B, $p = 0,04$). Ante estos hallazgos concluyeron que la acumulación de polimixina en las células tubulares renales no es un proceso pasivo y hay mayor nefrotoxicidad si se administra el fármaco cada 6 horas que cada 24 horas¹⁰.

Jill A. Nord y sus colaboradores en 2003, ante el uso cada vez más frecuente de polimixina B en infecciones por microorganismos multidrogoresistentes y el cambio en la nefrotoxicidad de polimixina B, investigaron retrospectivamente la tasa de toxicidad renal en pacientes que reciben polimixina B parenteral, para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram-negativas multiresistentes, desde octubre de 1999 a septiembre de 2000 en un centro médico de III nivel. Obtuvieron información demográfica y clínica de 60 pacientes determinando la toxicidad renal y la eficacia clínica -microbiológica. La insuficiencia renal se desarrolló en el 14% de los pacientes con función renal basal normal al inicio de la terapia; esta es independiente de las dosis diarias acumuladas de polimixina B y la duración del tratamiento, pero se asoció significativamente con la edad avanzada (76 frente a 59 años, $p = 0,02$). La mortalidad global fue del 20%, pero aumentó al 57% en aquellos que desarrollaron insuficiencia renal. El microorganismo fue documentado en el 88% de los pacientes y concluyeron que el uso de polimixina B para tratar infecciones por gram negativos multiresistentes fue altamente efectiva y se asoció con una menor tasa de nefrotoxicidad de la que se había descrito anteriormente¹¹.

Tuony y colaboradores en 2014 realizaron un estudio de cohorte retrospectiva, donde incluyeron 132 pacientes expuestos a la administración parenteral de polimixina B o colistina por más de 48 horas, evaluando factores de riesgo asociados a falla renal aguda. Encontraron que la incidencia global para falla renal fue el 25,8%, para polimixina B 20,8% y para colistina 38,9% con diferencia estadísticamente significativa. Para el desarrollo de falla renal en cada caso estuvo relacionado con la administración diaria de más de 2 millones de unidades

¹⁰ ABDELRAOUF K.; BRAGGS KH, YIN T, TRUONG L, HU M, y TAM V. Characterization of Polymyxin B-Induced Nephrotoxicity for Dosing Regimen Design. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. September 2012. Volume 56 (9) p. 4625–4629. doi:10.1128/AAC.00280-12.

¹¹ OUDERKIRK John P†, NORD Jill A, TURETT Glenn S, and KISLAK Jay W. Polymyxin B Nephrotoxicity and Efficacy against Nosocomial Infections Caused by Multiresistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Aug. 2003, Vol. 47, No. 8 p. 2659–2662. DOI: 10.1128/AAC.47.8.2659–2662.2003

depolimixina y 9 millones para colistina, además de encontrar asociación fuerte con la administración de vancomicina pero sin significancia estadística¹².

Rigatto y colaboradores en el 2015 publicaron una cohorte prospectiva donde encontraron una incidencia del 46.1% de falla renal aguda por polimixina B y como factor de riesgo la dosis diaria ≥ 150 mg/día y sobrepeso, con mayor mortalidad en el grupo que presentó nefrotoxicidad¹³.

Darowan S. Akajagbor y colaboradores en 2013 realizaron un estudio de cohorte retrospectiva entre enero del 2008 hasta junio 2009 en pacientes que recibieron Polimixina B intravenosa a dosis de 15000 a 25000 UI/kg/día y desde enero de 2009 hasta Junio de 2010 en pacientes que recibieron Colistina a dosis 5mg/kg/día; los pacientes fueron expuestos al tratamiento con ambos fármacos por un tiempo igual o mayor a 72 horas con función renal normal; encontrando una incidencia de nefrotoxicidad del 41.8% Vs 60.4% respectivamente, y los factores de riesgo asociados a nefrotoxicidad por la colistinina como la edad, puntuación APACHE, uso de vasopresor, la hipertensión y la creatinina basal.¹⁴.

Christine J. Kubin y colaboradores en un estudio de cohorte retrospectiva en el 2012, estudiaron 73 pacientes, que estuvieron expuestos a polimixina B; con una incidencia de nefrotoxicidad del 60% y como factores de riesgo asociados encontraron el uso de vancomicina a dosis acumulada de 18 mg/kg/día, con un total de (1578 mg vs 800 mg) y el índice de masa corporal ≥ 27.2 .¹⁵.

¹² TUONA, Felipe F.; RIGATTO, Maria H.; LOPES, Cesar K.; KAMEI, Leticia K.; ROCHA, Jaime L, y ZAVASCKI, Alexander P. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistinmethanesulfonate sodium. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Vol 43 (2014) 349–352.

¹³ RIGATTO, Maria H.; BEHLE, Taina F.; FALCI, Diego R.; FREITAS, Thiela, LOPES, Natane T, y NUNES, Maria, *et al.* Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *Journal of Antimicrob Chemotherapy Advance Access published*. 2015 Jan 20. pii: dku561.

¹⁴ DAROWAN S, Akajagbor, SHARON L., Wilson ; KAPANA D Shere-Wolfe, PAUL Dakum, MANHATTAN E, Charurat, and BRUCE L Gilliam. Higher Incidence of Acute Kidney Injury With Intravenous Colistimethate Sodium Compared With PolymyxinB in Critically Ill Patients at a Tertiary Care Medical Center. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 57 (9): 1300–3. DOI: 10.1093/cid/cit453.

¹⁵ KUBIN, Christine J.; ELLMAN, Tanya M.; PHADKE, Varun.; HAYNES, Laura J.; CALFEE, David P, y YIN Michael T. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *Journal of Infection* (2012) 65, 80 – 87. doi:10.1016/j.jinf.2012.01.015.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 DESCRIPCION CONCEPTUAL

El creciente problema de multiresistencia en bacterias gram negativas que causan infecciones graves en el Hospital universitario Hernando Moncaleano de Neiva y la escasez de nuevos antibióticos ha llevado al uso de polimixina B, siendo preocupante el riesgo de nefrotoxicidad.

Sin embargo en estudios recientes se ha mostrado que la incidencia de nefrotoxicidad es menos común o grave y que resuelve al retirar la terapia antibiótica¹⁶. La principal característica del presente estudio es determinar la nefrotoxicidad o falla renal secundaria al uso de polimixina B en pacientes que presentan infecciones hospitalarias por gérmenes gram negativos multidrogoresistentes, utilizando criterios AKIN.

2.2 DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO

Se realizó en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva, centro de tercer y cuarto nivel en las áreas de urgencias con aproximadamente 90 camas, unidad de cuidados intensivos con 28 camas y hospitalización: cuarto, quinto, sexto y séptimo piso que cuenta con aproximadamente 190 camas.

2.3 DESCRIPCION DEL PROBLEMA

El alto índice de infecciones asociadas al cuidado de la salud por gérmenes gram negativos multidrogoresistentes en la institución; encontrándose registros de aislamientos en UCI y áreas hospitalarias (2011-2013), con resistencia a carbapenémicos para *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* que corresponde al 11%, 33% y 78%, respectivamente, lo que ha obligado al uso de polimixina B como terapia alterna combinada¹⁷. En estudios internacionales se encontró incidencia de nefrotoxicidad del 25.8% al 46% relacionada con el uso

¹⁶ FALAGAS, Mateo E, y KASIAKOU, Sofia K. Toxicidad de la Polimixina: Una revisión de la evidencia antigua y recientes estudios. *Critical Care*, 2006; 10 (1): R27. Disponible:

¹⁷ Guías de manejo Antibiótico HUHMP, segunda Edición, 2013; ISBN: 978-958-46-5651-3

depolimixina B en infecciones por microorganismos multidrogosresistentes (MDR)^{18,19}.

2.4 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores asociados a nefrotoxicidad en pacientes que recibieron polimixina B endovenosa en infecciones por bacterias gram negativas multidrogosresistentes en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva?

¹⁸ TUONA, Felipe F.; RIGATTO, María H.; LOPES, Cesar K.; KAMEI, Leticia K. ;ROCHA, Jaime L, ZAVASCKI, Alexander. Opcit.,p. 351

¹⁹ RIGATTO, Maria H. ;BEHLE, Taina F. ;FALCI, Diego R.; FREITAS,Thiela,; LOPES,Natane T, y NUNES, Maria, *et al.* Opcit.,p.2

3. JUSTIFICACION

La tasa de mortalidad asociada a infecciones severas (bacteremia, sepsis o infección diseminada) causadas por organismos MDR radica entre 35-60%^{20,21}. En presencia de estos, las opciones antibióticas disponibles son bastante limitadas y restringidas casi exclusivamente a: Polimixina B, tigeciclina, fosfomicina y/o combinación de las opciones anteriores con aminoglucósidos o agentes carbapenémicos disponibles según los resultados del antibiograma^{22, 23, 24, 25}. Contrario al rápido desarrollo de antibióticos activos contra Gram positivos en la últimadécada, (daptomicina, dalbavancin, tedizolid, ornitavancin, ceftarolina) muy pocas opciones terapéuticas se visualizan en un futuro próximo para el óptimo cubrimiento de Gram negativos^{26,27}. De esta manera, la familia de antibióticos de las polimixinas, la cual incluye los principios activos de Colistina y Polimixina B, representan la última alternativa para tratamiento en infecciones por agentes MDR.

²⁰ ROBILOTTI, Elizabeth y DERESINSKI, Stan. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. F1000 Prime Reports. 2014; 6: 80. doi:10.12703/P6-80.

²¹ KADRI, Sameer S.; HOHMANN, Samuel F, y OravE.,John, *et al.* Tracking colistin-treated patients to monitor the incidence and outcome of carbapenem-resistant gram-negative infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015; 60(1):79-87. DOI: 10.1093/cid/ciu741.

²² POGUE JM, NEELAKANTA A, MYNATT RP, SHARMA S, LEPHART P, KAYE KS. Carbapenem-resistance in gram-negative bacilli and intravenous minocycline: an antimicrobial stewardship approach at the Detroit Medical Center. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59Suppl 6:S388-393.

²³ LI J, NATION RL, TURNIDGE JD, *et al.* Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(9):589-601.

²⁴ NATION, Roger L, LI Jian, CARS Otto, *et al.* Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(2): 225-234.

²⁵ FALAGAS, Matthew E, ;KASIAKOU, Sofia K. yColistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(9):1333-1341.

²⁶ RAFAILIDIS Pedro I, FALAGAS Mattheww E. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Current opinion in infectious diseases*. 2014; 27(6):479-483. DOI:10.1097/QCO.000000000000109.

²⁷ TZOUVELEKIS LS, MARKOGIANNAKIS A, PIPERAKI E, SOULI M, DAIKOS GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014; 20(9):862-872.

No obstante, Polimixina B dista mucho de corresponder a un agente antibiótico ideal^{28,29}. La familia de antibióticos polimixinas, debutó en el arsenal terapéutico en la década de 1950, pero pronto su formulación cayó en desuso, principalmente por alta tasa de toxicidad renal. Aunque con gran variabilidad en la literatura reportada, históricamente el uso de polimixina B ha sido asociado a falla renal, entre 15-60%^{30,31,32,33,34,35}. Además, por ser medicamentos introducidos al mercado hace mucho tiempo, carecen de información farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) en estudios pre-clínicos y clínicos, que orienten al especialista en factores claves como el mecanismo de acción, principios de farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD), esquemas de dosificación ideal para optimización de eficacia y aminoramiento de la toxicidad, entre otras³⁶. Otro aspecto inquietante es la diversidad geográfica en la formulación de polimixinas. En EEUU, hay disponibilidad de Colistina y polimixina B, con extenso uso de la primera sobre la última; Brasil y Singapur también cuentan con ambas formulaciones³⁷. En contraste, países Europeos cuentan exclusivamente en su formulación con

²⁸ KWA, Andrea,; KASIAKOU, Sofia K, ;TAM, Vincent H, y FALAGAS, Matthew E. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). Expert review of anti-infective therapy. 2007; 5(5):811-821.

²⁹ OLIVEIRA, Maura S,; PRADO, Gladys V,; COSTA, Silvia F, ; GRINBAUM, Renato S, y LEVIN Anna S. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2009;65(4):431-434. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.07.018.

³⁰ KADRI Sameer S, HOHMANN Samuel F, OravEJohn, *et al.* Op cit., p. 80

³¹ NATION Roger L, LI Jian, CARS Otto, *et al.* Op cit., p. 3

³² JUSTO, Julie A, y BOSSO John A. Adverse Reactions Associated with Systemic Polymyxin Therapy. Pharmacotherapy. 2014. doi: 10.1002/phar.1493

³³ NATION RL, y VELKOV T, LI J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;59(1):88-94.

³⁴ AKAJAGBOR DS, WILSON SL, SHERE-WOLFE KD, DAKUM P, CHARURAT ME, GILLIAM BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(9):1300-1303.

³⁵ ELIAS LAURA S, KONZEN DANIELE, KREBS JULIANA M, ZAVASCKI ALEXANDRE P. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2010;65(10):2231-2237. doi:10.1093/jac/dkq285

³⁶ CHEN LUKE F, KAYE DONALD. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. Infectious disease clinics of North America. 2009;23(4):1053-1075. doi:10.1016/j.idc.2009.06.004.

³⁷ NATION RL, VELKOV T, LI J. Op. cit., p. 29

colistina, mientras ninguno de estos productos está disponible para uso humano en Japón o Sudáfrica³⁸; siendo el patrón de uso de distribución heterogénea.

Debido a la extensa experiencia en los últimos años con polimixina B en el HUHMP, se hace necesario generar evidencia clínica concerniente principalmente a la tasa de toxicidad renal. Si bien históricamente esta fluctúa entre 15-60%, estudios recientes con polimixina B sugieren un panorama más favorable^{39,40,41,42}.

Además es necesario discernir la tasa de mortalidad local en pacientes con infecciones por microorganismos MDR y explorar el impacto de polimixina B en terapia combinada y con diferentes regímenes de dosificación, así como de otros factores clínicos implicados en la génesis de nefrotoxicidad. Este último, es un tópico interesante pues hay evidencia que sugiere que dosis altas de polimixina B tienen un impacto favorable sobre la mortalidad⁴³, aunque el desarrollo de toxicidad renal es un factor limitante.

Finalmente, se espera obtener evidencia científica para establecer el grado de nefrotoxicidad de los pacientes que recibieron terapia endovenosa con polimixina B, así como también identificar y de ser posible intervenir los factores de riesgo asociados a la toxicidad renal en infecciones por gérmenes Gram negativos multidrogaresistentes y disminuir las estancias prolongadas y los costos que genera esta.

³⁸ Nation RL, Li J, Cars O. Op. cit., p. 3

³⁹ KADRI, Sameer S, ;HOHMANN, Samuel F, y ORAV E., John, *et al.* Op. cit., p. 84

⁴⁰ OLIVEIRA Maura S, PRADO Gladys V, COSTA Silvia F, GRINBAUM Renato S, LEVIN Anna S. Op. cit., p. 433

⁴¹ KASSAMALI, Zahra,; ROTSCHAFER, John C,; JONES, Randall N, ; PRINCE Randall A, and DANZIGER Larry H. Polymyxins: wisdom does not always come with age. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013; 57(6):877-883. DOI: 10.1093/cid/cit367.

⁴² VELKOV Tony, ROBERTS Kade D, NATION Roger L, THOMPSON Philip E, LI Jian. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future microbiology.* 2013;8(6):711-724. doi:10.2217/fmb.13.39.

⁴³ ELIAS, Laura S, KONZEN Daniele, KREBS Juliana M, ZAVASCKI Alexandre P. Op.cit., p. 2233

En conclusión, los autores consideran que el presente estudio de uso de polimixina B en el HUHMP contribuiría de forma importante a generar información clínica altamente requerida en la literatura médica, especialmente, referente a la tasa de toxicidad renal actual, debido a que las polimixinas (en nuestro medio principalmente Polimixina B) permanecerán por algún tiempo como una importante opción terapéutica contra los agentes MDR y es esencial que sean usadas óptimamente para preservar su actividad tanto como sea posible.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles son los factores asociados a nefrotoxicidad a los 7 días y al final del tratamiento, en pacientes infectados por bacterias Gram negativas multidrogoresistentes, sometidos a tratamiento con polimixina B endovenosa sola o en combinación con otros antibióticos activos por más de 48 horas.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características sociodemográficas, clínicas y microbiológicas.

Caracterizar clínicamente las comorbilidades, diagnóstico infeccioso, agentes bacterianos y su tratamiento.

Determinar las características del tratamiento recibido con polimixina B como: dosificación usada y valores séricos de creatinina.

Determinar la necesidad de terapia dialítica, en pacientes infectados por bacterias Gram negativas multiresistentes, sometidos a tratamiento con Polimixina B endovenosa en combinación con otros antibióticos multifactorial.

Determinar la prevalencia y asociación de nefrotoxicidad en pacientes que recibieron polimixina B endovenosa que cursaron con infecciones por bacterias Gram negativas multidrogoresistentes.

5. MARCO TEORICO

La polimixina B y colistina se utilizan cada vez más como terapia de última línea contra bacterias Gram-negativas multiresistentes como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*. Para la administración intravenosa, la colistina se dosifica como su pro fármaco inactivo metanosulfonato de colistina sódico, mientras que la polimixina B se utiliza como su sulfato (antibacteriano activo).

Las polimixinas son fármacos antiguos, descubiertos en 1947y se usaron por vía parenteral hasta que aparecieron los aminoglucósidos con actividad anti-pseudomona hacia mediados y finales de la década de 1960. Hacia 1980 las polimixinas cayeron en desuso debido a la nefrotoxicidad y se han reservado principalmente para uso tópico y oral^{44,45}. Las dos polimixinas que se han utilizado sistémicamente son la polimixina B y la polimixina E (colistina) descritas anteriormente, donde la segunda es menos nefrotóxica, pero in vitro menos activa⁴⁶.

Con respecto a su estructura química hay una diferencia de aminoácidos entre la colistina y la polimixina B, ambos son poli cationes estando en pH fisiológico debido a los residuos de cinco α L-, ácido γ -diaminobutírico (Dab), estas son anfipáticas, con hidrofobicidad que es atribuible al ácido graso e hidrofiliidad debido a los grupos amino de los cinco L-Dab γ - que la conforman. Por lo tanto las polimixinas son "pegajosas" y se unen de forma no específica a diferentes superficies. Polimixina B y colistina son una mezcla de varios componentes que difieren entre sí, para colistina y polimixina B, los dos componentes principales son colistina A y B, y la polimixina B1 y B2, respectivamente, sin embargo observando la proporción de estos dos componentes principales en el material comercial, difiere entre casas farmacéuticas en la manera como se fabrica para su administración parenteral (colistina en forma de metanosulfonato de colistina

⁴⁴ FALAGAS MATEO E, KASIAKOU SOFIA K. Toxicidad de la Polimixina: Una revisión de la evidencia antigua y recientes estudios. Critical Care, 2006, Op. cit., p. 1

⁴⁵ SAVAZSCKI AP, Goldani LZ, Li J, et al. Polimixin b for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1206- 15

⁴⁶ FALAGAS MATEO E, KASIAKOU SOFIA K. Op. cit., p.. 2

sódico (CMS), un pro fármaco inactivo y para la polimixina B (antibacteriano activo) se usa como su sal de sulfato)⁴⁷.

El mecanismo de acción de las polimixinas como agente surfactante anfipático, es que penetran en las membranas celulares e interactúan con los fosfolípidos de estas a las que rompen y se unen con la porción del lípido A de la endotoxina de la pared celular o del lipopolisacárido, bloqueando la mayor parte de los efectos biológicos de la endotoxina. La resistencia en las bacterias gram negativas suelen estar relacionadas con las modificaciones de los lipopolisacáridos⁴⁸.

Este grupo de las polimixinas son activas frente a una gran cantidad de bacilos aerobios Gram negativos, no tiene cubrimiento para *Proteus spp.* y tiene menor actividad frente a *Providencia spp*, *Burkholderia spp*, *Serratia spp*, *Moraxella spp* y *Edwardsiella spp*. La mayoría de estos bacilos se inhibe con 1 µg/ml, sin embargo la cepas de *P. aeruginosa* son más resistentes y se inhiben con 2 µg/ml, considerándose resistente a la polimixina si se requiere más de 4 µg/ml, en el caso de *Acinetobacter* el límite es de 2µg/ml. La actividad antimicrobiana de las polimixinas disminuye en presencia de cationes divalentes como calcio y magnesio. Estas han mantenido su actividad frente a muchos bacilos Gram negativos multirresistentes como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*; sin embargo es habitual la heterorresistencia en *A. baumannii* resistente a polimixina⁴⁹.

Ninguna de las polimixinas se absorbe por vía oral; utilizando polimixina B de forma intramuscular de 2-4 mg/kg se alcanzan concentraciones séricas de 1-8 µm/ml, utilizando polimixina E (colistina) de forma intravenosa de 0.5-1,25 mg/kg se observan concentraciones plasmáticas de 2.14 a 14 µg/ ml. Cuando el colistimetato se administra por vía intravenosa el pico máximo ronda los 20 µg/ml a los 10 minutos, sin embargo en los últimos estudios se ha observado que los niveles máximos de colistina libre hidrolizada *in vivo* a partir de colistimetato son muy inferiores a los de colistimetato, de solo unos 2 µg/ml. La unión de la colistina (forma activa) a proteínas séricas es cercana al 50%, por ende con

⁴⁷ PHILLIP J. BERGEN, CORNELIA B. LANDERSDORFER, JING ZHANG, MIAO ZHAO, HEE JI LEE1, ROGER L. NATION1, AND JIAN LIParmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? p. 2

⁴⁸ SAVAZSCKI AP, Goldani LZ, Li J, Op. cit., p. 1206

⁴⁹ LI J, RAUNER CR, NATION R1, et al.heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* antimicrob Agents Chemother 2006; 50;2946-50

la administración del colistimetato los niveles séricos de colistina activa se encuentran en cifra límite⁵⁰.

La excreción de la polimixina B y de la colistina se da por filtración glomerular, en un periodo de 12 a 24 horas de retraso tras la dosis inicial de polimixina (no colistimetato), antes de que aparezca en la orina cantidades significativas, de donde se recupera menos del 1% del fármaco sin modificar. La semivida de la polimixina B en suero es de 4.5 a 6 horas y es mucho mayor en pacientes que presentan insuficiencia renal, ambos fármacos se acumulan al repetir las dosis y la distribución al líquido cefalorraquídeo, las vías biliares, líquido pleural y líquido sinovial es baja⁵¹. Las polimixinas son rápidamente bactericidas según la curva dependiente de concentración, tienen efecto post-antibiótico para *P. aeruginosa* pero no para *A. baumannii*, según la heteroresistencia existe un recrecimiento rápido de *A. baumannii*, al igual que *P. aeruginosa* pero de forma diferida, por lo que se recomienda que las polimixinas se usen combinadas con un fármaco activo y que no se administren dejando largos intervalos entre las dosis, ya que según modelos *in vitro* indican que utilizando la administración 3 veces al día de la polimixina disminuye el riesgo de aparición de resistencia y podría ser más eficaz⁵².

Las Polimixinas son principalmente activas contra las bacterias Gram-negativas, mientras que los microorganismos Gram-positivos suelen ser resistentes. Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para la colistina y polimixina B se pueden realizar usando el método de difusión en disco, test de dilución en agar y dilución en caldo, aunque la precisión del método de difusión en disco en comparación con otros métodos ha sido cuestionada. Como el metansulfonato de colistina sódico, es un pro-fármaco inactivo, no debe ser empleado para las pruebas de sensibilidad y los puntos de corte disponibles en la actualidad de la susceptibilidad a colistina son para el sulfato de colistina⁵³.

⁵⁰ SAVAZSCKI AP, GOLDANI LZ, GAO G, *et al* Pharmacokinetics of intravenous polymyxin b in critically ill patients. Clin infect Dis 2008; 47; 1298-304.

⁵¹ Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, *et al*. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. J Antimicrobial chemother 2006;57,306-11.

⁵² BERGEN, PJ, LI J, NATION RL, *et al*. Comparison of once-, twice –and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with pseudomonas aeruginosa in an in vitro pharmacodynamics model. J Antimicrob Chemother 2008;61;636-42.

⁵³ PHILLIP J. BERGEN, CORNELIA B. LANDERSDORFER, JING ZHANG, MIAO ZHAO, HEE JI LEE1, ROGER L. NATION1, AND JIAN LI. Op. cit., p.4

La toxicidad es poco frecuente, sin embargo se ha producido nefrotoxicidad asociada con la dosis que puede ser reversible con la interrupción del tratamiento.

El uso clínico de la polimixina B administrada por vía intramuscular es muy dolorosa, la dosis habitual por esta vía es de 2.5 a 3 mg/kg/día, dividida cada 4 a 6 horas, la dosis intravenosa es de 1.5 a 2.5 mg/kg/día (15000 a 25000 UI/kg/día) mediante infusión continua o dividida en 2 dosis. La dosis utilizada del colistimetato en pacientes con función renal normal es de 2.5 – 5 mg/kg/día según la gravedad de la infección tanto en administración intramuscular como intravenosa, dividida en 2 a 4 dosis, según el prospecto estadounidense la dosis debe basarse en el peso corporal ideal y no se debe exceder más de 300 mg/día. La dosis recomendada en Europa es de 4-6 mg/kg/día o de 50000 a 75000 UI/kg/día en pacientes menores de 60 kg y 240 a 480 mg/día o 3-6 UI/día en pacientes por encima de ese peso.

La dosis o los intervalos deben modificarse en pacientes con insuficiencia renal para evitar la acumulación del fármaco y la toxicidad, la posibilidad es prolongar los intervalos de 8 a 12, 24 o 36 horas de acuerdo a los siguientes rangos de creatinina sérica: 1.3 a 1.5 mg/dl, 1.6 a 2.5 mg/dl y más de 2.5 mg/dl respectivamente⁵⁴.

El colistimetato se ha usado por vía parenteral para tratar infecciones sistémicas causadas por bacilos Gram negativos multiresistentes, a menudo en la neumonía asociada al cuidado de la salud. En general las tasas de respuesta al tratamiento han sido similares con colistimetato y con piperacilina, imipenem y ciprofloxacino para cuadros de neumonía por *P. aeruginosa*. En la actualidad se han publicado casos de superinfección por cepas resistentes a colistina de *Serratia marcescens* y *Stenotrophomonas maltophilia*. A diferencia de lo señalado en experiencias pasadas, se ha mencionado nefrotoxicidad o neurotoxicidad clínicamente significativa e irreversible asociada a su uso⁵⁵. Sin embargo se necesita más experiencia y estudios sobre el uso de la polimixina B, por lo tanto estos fármacos deben reservarse solo para los casos en los que no se disponga de fármacos con menor toxicidad o potencialmente más eficaces.

⁵⁴ BERINGER P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *CurropinPulm med* 2001;7:434-40

⁵⁵ OURDERKIRKJP, NORD JA, TURETT GS, *et al.* Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram negative bacteria. *Antimicrob agents Chemother* 2003;47:2659-62

5.1 RESISTENCIA BACTERIANA

Los bacilos Gramnegativos aeróbicos, incluyendo la familia de las entero bacterias fermentadoras y no fermentadoras de la lactosa como las diferentes especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, son las principales causas de las infecciones nosocomiales en la actualidad. La tasa de resistencia a los antibióticos de estos patógenos se ha acelerado dramáticamente en los últimos años y ha llegado a la escala pandémica. No es raro encontrar infecciones por gérmenes intratables con la antibiótico terapia convencional⁵⁶.

La difusión rápida y global de estos microorganismos resistentes a los antimicrobianos en los últimos años ha sido un suceso sin precedentes en la historia de la humanidad y la medicina; Aunque las infecciones por bacterias gram-positivas resistentes habían sido preocupantes para los clínicos, el gran aumento de las infecciones por gram negativos resistentes a los antibióticos, se ha convertido en el problema más urgente en la resistencia bacteriana. El uso indiscriminado de antimicrobianos en los seres humanos y los animales, junto con el aumento de la conectividad global han facilitado la transmisión de infecciones por estos patógenos, que albergan diferentes mecanismos de resistencia como la producción de betalactamasas de espectro extendido, que se diseminaron alrededor de 1990. Por otro lado el surgimiento de Enterobacterias productoras de carbapenemasas como la *Klebsiellapneumoniae* y las cepas detectadas en Nueva Delhi productoras de metalo-belactamasas, han sido la última plaga desde finales del decenio de 1990 al 2000. Además de la resistencia a betalactámicos, estos gram negativos son a menudo resistentes a múltiples clases de fármacos, incluyendo las fluoroquinolonas, que comúnmente se utilizan para tratar infecciones de aparición en la comunidad. En ciertos lugares geográficos, estos patógenos han sido típicamente asociados con los cuidados de la salud y se están difundiendo en la comunidad, lo que plantea un dilema importante para los médicos en el tratamiento de las infecciones de aparición en la comunidad⁵⁷.

La aparición de las bacterias multiresistentes y sobre todo en el caso de las Gram negativas, se ha visto favorecida por un nicho moderno constituido por los hospitales, especialmente por las unidades cerradas (Cuidado Intensivo, cuidados especiales, etc.), que junto a las inadecuadas prácticas de lavado de manos, aislamiento, abuso en la formulación de antibióticos, la estancia prolongada de los

⁵⁶ MEHRAD Borna, *et al.* Antimicrobial Resistance in Hospital-Acquired Gram-Negative Bacterial Infections, CHEST 2015; 147(5): 1413 – 1421 .

⁵⁷ SHAWN Vasoo, MBBS, MRCP; JASON N. BARRETO, PharmD; and PRITISH K. TOSH, MD, *et al.* Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance: An Update for the Practicing Clinician. Mayo Clin Proc. 2015;90(3):395-403

pacientes con múltiples comorbilidades y el uso de dispositivos de monitoria e intervención invasivos, provocan una selección cada vez mayor de estos gérmenes multiresistentes, favoreciendo además su propagación, con gran impacto en la mortalidad hospitalaria.

Las enterobacterias en general hacen parte de la flora comensal humana, explican múltiples infecciones nosocomiales, entre ellas neumonía e infección del tracto urinario y están presentes hasta en un 25 a 30% de los hemocultivos y aislamientos de pacientes quirúrgicos. En los pacientes hospitalizados y sobre todos los más críticos, estas bacterias colonizan en poco tiempo y mediante la irrupción de la barrera de la piel por dispositivos, microaspiración y mecanismos de translocación de bacterias se vuelven infectantes y provocan graves cuadros y síndrome clínicos en los pacientes.

A este grupo de bacterias pertenecen principalmente las enterobacterias fermentadoras de lactosa como la *E. coli*, *K. pneumoniae* y las no fermentadoras de la lactosa, siendo las principales *P. aeruginosa* y *A. baumannii*; Según el reporte de la red de seguridad nacional en salud de los Estados Unidos, realizada entre el 2009 y el 2010, la *E.coli* representó el 12% de las infecciones adquiridas en el hospital, la *K.pneumoniae* y *Klebsiellaoxytoca* el 8%, *P. aeruginosa* 8%, especies de *Enterobacter* el 5% y las diferentes especies de *Acinetobacter* el 7%. Para destacar el impacto de estos gérmenes sobre la morbimortalidad, el CDC tiene estadísticas sobre el número de casos y la mortalidad que conllevan las infecciones por estos gérmenes.

Tabla 1. Incidencia estimada y mortalidad de las bacterias Gram-negativas resistentes a los antibióticos en los Estados Unidos.

Organismo	No.de casos anuales	Muertes anuales
Enterobacterias resistentes a Carbapenémicos	9300	610
Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido	26000	1700
Especies de Acinetobacter Multidrogorresistentes	7300	500
<i>Pseudomonasaeruginosa</i> Multidrogorresistente	6700	440

Fuente: Adaptado del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. (CDC) Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic Resistance The treats in the United States, 2013.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2013.

Los mecanismos de Resistencia antibiótica de estas bacterias son muy variados, entre los más importantes son la producción de enzimas que hidrolizan los antimicrobianos, como las betalactamasas que hidrolizan precisamente al grupo de antibióticos betalactámicos; de este grupo de enzimas se han descrito hasta 900 tipos y son categorizadas en 4 grupos del A al D según su estructura molecular y, funcionalmente, según los antibióticos que ellas degradan, de 1 a 3 (tabla 2).

El grupo 1 es codificado microsomalmente, es intrínseco de muchos de estos gérmenes gram negativos y son activos contra el aztreonam y las diferentes clases de cefalosporinas y solo activas en grandes concentraciones a los carbapenémicos; el grupo 2 que se codifican en plásmidos y son transmitidos entre las especies de estas bacterias; son betalactamasas con serina, e incluyen múltiples tipos que son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas como el sulbactam, el ácido clavulánico y el tazobactam; además de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas que contienen serina. El grupo 3 comprende betalactamasas tipo metaloproteinasas, se distinguen de los otros blactamasas por la necesidad de la presencia del zinc para su sitio de unión enzimática. Estas enzimas son potentes hidrolizadores de carbapenémicos y no son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas.

Tabla 2. Clasificación de las β -lactamasas.

Grupo funcional	Nombre de la Categoría	Clase molecular	Blanco	Ejemplos
1		C	Cefalosporinas	<i>EscherichiacoliAmpC</i>
2	Serina β -lactamasas	A	Penicilinas, cefalosporinas, aztreonam	TEM-1, TEM-2, SHV-1, BLEE Y algunas carbapenemasas
		D	Cefalosporinas de amplio espectro y algunos carbapenémicos	Familia OXA: Incluidas algunas carbapenemasas.
3	Metallo- β -lactamasas	B	Carbapenémicos	Familia IMP, Familia VIM, NDM-1.

Fuente :Antimicrobial Resistance in Hospital-Acquired Gram-Negative Bacterial Infections, CHEST 2015; 147(5): pag, 1415

Mención especial merecen las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que surgieron en Europa alrededor de 1980, por una sustitución de un aminoácido en los grupos SHV-1 y TEM; temporalmente corresponden al inicio del uso de las cefalosporinas de 3 generación y ya en 1990 fueron más prevalentes y de presencia a nivel mundial, con más de 300 tipos de enzimas, la mayoría de las BLEE comunes pertenecen a los grupos TEM, SHV, y, a partir de la década de 2000, la familia CTX-M. La CTX-M BLEE parece haber sido adquirido de alguna enterobacteriaceae, por adquisición de plásmidos. Todas las BLEE son codificadas por plásmidos e hidrolizan penicilinas, aztreonam, y la mayoría de las cefalosporinas, pero son inactivos contra la cefamicinas (tales como cefotetan y cefoxitina) y carbapenémicos.

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas, fueron descritas en Japón en 1991 y desde entonces han comenzado a presentarse globalmente; son serinabetalactamasas o metalobetalactamasas que tienen una implicación clínica crítica, ya que su presencia inactiva a los antibióticos, que eran previamente efectivos con las productoras de betalactamasas de espectro extendido, además, las bacterias que tiene en su arsenal este tipo de enzimas muestran otros mecanismo de resistencia, por consiguiente tienen una alto grado de resistencia a los antimicrobianos. Por último la mortalidad relacionada con infección por estos

gérmenes es mucho mayor, frente a los que no tienen este mecanismo de resistencia, sobre todo en bacteriemia.

Otros mecanismos de resistencia entre las bacterias Gram-negativas incluyen la inactivación enzimática de otros antibióticos, alteración del blanco bacteriano del antibiótico, reducción de la permeabilidad de las células bacterianas a los antibióticos, y el desarrollo de bombas de flujo que eliminan activamente el antibiótico del citoplasma bacteriano.

El tratamiento de estas infecciones es complejo, hay menos disponibilidad de fármacos antimicrobianos nuevos para los gérmenes gram negativos; cuando la bacteria tiene como mecanismo de resistencia la producción de BLEE, los fármacos de elección son los carbapenémicos como imipenem, meropenem y ertapenem (en el caso de ertapenem, este es inefectivo contra *Pseudomonas*); las cefalosporinas de cuarta generación, piperacilinatazobactam y ceftazidim son ineficaces; frente a ciprofloxacino comúnmente estos gérmenes son resistentes y en alguna medida pueden funcionar los aminoglucósidos, dependiendo del aislamiento.

Para las bacterias productoras de carbapenemasas la situación es más sombría, son universalmente resistentes a las penicilinas y cefalosporinas; por lo general se recomienda terapia combinada según perfil de sensibilidad; por otro lado, algunos fármacos activos dependiendo del escenario clínico son la polimixina B y el colistin que constituyen el pilar del manejo de estos gérmenes multirresistentes, incluyendo *P.aeruginosa*, la tigeciclina que es activa contra las diferentes enterobacterias y no fermentadores como el *Acinetobacter*, mas no contra *P.aeruginosa*. En presencia de infección urinaria por los otros gérmenes debido a su pobre distribución, la fosfomicina es también activa contra estos gérmenes y especialmente útil en infecciones del tracto urinario y por último el trimetoprim-sulfametoxazol para el caso de *S. maltophilia*. A pesar de este armamentario, la polimixina y la tigeciclina no deben ser usadas como monoterapia debido al incremento de mortalidad en los pacientes que las han recibido como terapia única⁵⁸.

Como se ha expuesto anteriormente, las infecciones nosocomiales por las bacterias gram negativas se presentan en pacientes con múltiples comorbilidades

⁵⁸ BORNA, Mehrad , MBBS ; NINA M. CLARK , MD ; GEORGE G. Zhanel , PhD ; and Joseph P. Lynch III , MD, FCCP, . Op. cit., p. 1416.

y tienes alta mortalidad; una de las condiciones que cambian radicalmente el pronóstico de un paciente crítico es la aparición de injuria renal, esta se define como un síndrome clínico donde hay disminución rápida del filtrado glomerular, retención de productos de desecho, alteración hidroelectrolítica y acido base y por ultimo manifestándose con oliguria, con un incremento de la mortalidad del 50% independiente de la patología subyacente del paciente; Por ende, estamos ante un contexto adverso, con procesos infecciosos que nos pueden llevar a injuria renal y a su vez con un fármaco como la polimixina que es última opción del tratamiento de estas infecciones, que puede precipitar también injuria renal y aumentar de forma independiente la mortalidad. Diagnosticar injuria renal puede ser difícil pero la escala más usada en la de AKIN.

Tabla 3. Clasificación de AKIN para diagnostico de injuria renal aguda.

ESTADIO	CREATININA	GASTO URINARIO
1	Incremento > 0,3 mg/dl 1,5 a 2 veces	Menor a 0,5 cc/Kg/h por mas de 6 horas
2	Incremento > 2 a 3 veces	Menor a 0,5 cc/Kg/h por mas de 12 horas
3	Incremento > 3 veces O > 4 mg/dl	Menor a 0,3 cc/Kg/h por 24 horas o anuria por 12 horas

Fuente :Adaptado. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury Ravindra L Mehta¹, John A Kellum², Sudhir V Shah³, Bruce A Molitoris⁴, Claudio Ronco⁵, David G Warnock⁶, Adeera Levin⁷ and the Acute Kidney Injury Network. CriticalCare 2007, 11:R31

6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES					
Variables		Definición	Valor tomado	Nivel de medición	Indice o Indicador
EDAD		Cada uno de los periodos en que se considera dividida la vida humana	Numero entero en años	Cuantitativa	Medidas de tendencia central (Media , Mediana) y Medidas de posición (Cuartiles).
SEXO	MASCULINO	Condición organica masculina o femenina de los animales y las plantas	Masculino - femenino-	Cualitativa nominal dicotomica	Porcentaje o tabla de frecuencias
	FEMENINO				
SGSSS	SUBSIDIADO	Regimen de seguridad social de salud	0. CONTRIBUTIVO, 1. SUBSIDIADO, 2. VINCULADO, 3. REGIMENES ESPECIALES, 4. SOAT	Cualitativa nominal policotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias
	CONTRIBUTIVO				
	REG ESPECIAL				
	SOAT				
COMORBILIDAD		Enfermedades y / o a diversos trastornos que se añaden a la enfermedad inicial	SI - NO	cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica					
Insuficiencia Cardiaca Congestiva					
Enfermedad Renal Cronica					
Diabetes Mellitus					
Patologia Abdominal					
Neurologia					
Cancer					
VIH-Sida					
SERVICIO	UCI	da del manejo integral o area de la	SI - NO	Cualitativa nominal politomica	Porcentaje o tabla de frecuencia
	MI	da del manejo integral o area de la	SI - NO	Cualitativa nominal politomica	Porcentaje o tabla de frecuencia
	CX GENERAL	da del manejo integral o area de la	SI - NO	Cualitativa nominal politomica	Porcentaje o tabla de frecuencia
	ORTOPEDIA	da del manejo integral o area de la	SI - NO	Cualitativa nominal politomica	Porcentaje o tabla de frecuencia
	OTROS	da del manejo integral o area de la	SI - NO	Cualitativa nominal politomica	Porcentaje o tabla de frecuencia
DIAS HOSPITALIZACION		Dias de hospitalizacion desde ingreso hasta su egreso o muerte	Numero entero en dias	Cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central (Media , Mediana), Medidas de posición (Cuartiles), Medida de dispersión (Desviación estándar).
UCI		Cuidados intensivos	SI - NO	cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje
DIAS UCI		Dias de hospitalizacion en la unidad de cuidados intensivos	Numero entero en dias	Cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central (Media , Mediana), Medidas de posición (Cuartiles), Medida de dispersión (Desviación estándar).
LUGAR INFECCION	ABDOMINAL	Diagnostico por el cual se inicia tratamiento antimicrobiano	SI - NO	Cualitativa nominal politomica	Porcentaje o tabla de frecuencia
	TRACTO RESPIRATORIO				
	BACTERIEMIA PRIMARIA				
	TEJIDOS BLANDOS				
	ITU				
OTRAS					
MICRORGA NISMO	P. AERUGINOSA	Agentes microbiologicos como bacterias gram negativas	SI - NO	Cualitativa nominal politomica	Porcentaje o tabla de frecuencias
	A. BAUMANNI				
	K. PNEUMONIAE				
	POLIMICROBIANO				
	OTROS				

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES					
Variables	Definición	Valor tomado	Nivel de medición	Indice o Indicador	
IAAS	Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
CULTIVO CONTROL	Aislamiento microbiológico de secreciones, sangre y orina	SI - NO	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
PENICILINA	Antibiótico usados concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
CEFALOSPORINA	Antibiótico usados concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
CARBAPENEMICO	Antibiótico usados concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
QUINOLONA	Antibiótico usados concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
GLICILCICLINA	Antibiótico usados concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
MACROLIDO	Antibiótico usados concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
AMINOGLUCOSIDO	Nefrotoxinas concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
VANCOMICINA	Nefrotoxinas concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
ANFOTERICINA	Nefrotoxinas concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
CONTRASTE IV	Nefrotoxinas concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
DIPIRONA	Nefrotoxinas concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
VASOPRESOR	Nefrotoxinas concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
CHOQUE	Nefrotoxinas concomitantes	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencias	
POLIMIXINA PREVIA	Exposición previa al uso de polimixina durante la misma hospitalización.	SI - NO	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
DIAS ANTIBIOTICOS	Numero de días en que el paciente recibe tratamiento con polimixina B	Numero enteros en días	Cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central (Media, Mediana), Medidas de posición (Cuartiles), Medida de dispersión (Desviación estándar).	
DOSIS DIARIA (MILLONES UND)	Administración de la Polimixina en infusión continua día	Numero enteros en unidades	cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central (Media, Mediana) y Medidas de posición (Cuartiles).	
DOSIS TOTAL (MILLONES UND)	Administración de la Polimixina en infusión continua durante todo el tratamiento	Numero enteros en unidades	cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central (Media, Mediana) y Medidas de posición (Cuartiles).	
NEUROTOXICIDAD	Otras reacciones adversas diferentes a nefrotoxicidad ocasionada por la polimixina B	SI - NO	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
REACCIONES CUTANEAS	Otras reacciones adversas diferentes a nefrotoxicidad ocasionada por la polimixina B	SI - NO	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
FLEBITIS	Otras reacciones adversas diferentes a nefrotoxicidad ocasionada por la polimixina B	SI - NO	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
CREATININA SERICA INICIAL	Producto final del metabolismo de la creatinina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre	Cantidad valor serico de creatinina	cuantitativa continua	Medidas de tendencia central, Medidas de posición y Medidas de dispersión	
CREATININA SERICA A LOS 7 DIAS	Producto final del metabolismo de la creatinina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre	Cantidad valor serico de creatinina	cuantitativa continua	Medidas de tendencia central, Medidas de posición y Medidas de dispersión	
CREATININA SERICA AL FINAL TRATAMIENTO	Producto final del metabolismo de la creatinina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre	Cantidad valor serico de creatinina	cuantitativa continua	Medidas de tendencia central, Medidas de posición y Medidas de dispersión	
CREATININA SERICA AL EGRESO	Producto final del metabolismo de la creatinina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre	Cantidad valor serico de creatinina	cuantitativa continua	Medidas de tendencia central, Medidas de posición y Medidas de dispersión	
UCI TEMPRANA	Requerimiento de unidad de cuidados intensivos al inicio de la infección	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
HEMODIALISIS TEMPRANA	Terapia dialítica	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
HEMODIALISIS	Terapia dialítica	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
AKIN	1	Clasificación Falla renal	SI - NO	cuantitativa nominal policotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia
	2	Clasificación Falla renal	SI - NO	cuantitativa nominal policotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia
	3	Clasificación Falla renal	SI - NO	cuantitativa nominal policotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia
FALLA RENAL AKIN	Variable respuesta expresada como nefrotoxicidad secundaria a polimixina B	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	
MUERTE	Indicador de mortalidad	SI - NO	cuantitativa nominal dicotómica	Porcentaje o tabla de frecuencia	

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, tipo cohorte histórica; con un análisis de casos y controles anidado.

7.2 LUGAR

Se realizó en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, entidad de III y IV nivel, ubicado en la ciudad de Neiva (Huila); siendo centro de referencia para gran parte del sur colombiano.

7.3 POBLACION Y MUESTRA

No se realizó cálculo muestral, fue una muestra por conveniencia; se tomaron todos los pacientes expuestos a polimixina en la institución durante el periodo de tiempo determinado.

- Criterios de Inclusión: Todos los pacientes que recibieron Polimixina B parenteral, en monoterapia o en terapia combinada con otros antibióticos activos por más de 48 horas de tratamiento, desde el año 2011 hasta el primer semestre del 2015.

- Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que recibieron terapia por menos de 48 horas.
- Pacientes en falla renal con requerimiento de terapia dialítica antes del inicio de polimixina B parenteral.

7.4 DEFINICION DE VARIABLES

7.4.1 Variables cualitativas nominales. Género, seguridad social, diagnóstico, comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, patologías

abdominales, cáncer, patología neurológica y VIH/Sida; servicio tratante, germen aislado, uso de otros antibióticos concomitantes y otros nefrotóxicos como medio de contraste endovenoso, dipirona, aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B; uso de vasopresores; presencia de choque séptico, exposición previa a polimixina B; hemodiálisis al inicio de la infección o durante ésta y falla renal clasificada según escala AKIN.

7.4.2 Variables cuantitativas. Edad, estancia hospitalaria, días estancia uci, días de terapia antibiótica, niveles séricos de creatinina al inicio del tratamiento con polimixina B, a los 7 días, al terminar el tratamiento y al egreso, dosis de polimixina diarias y dosis total recibida durante el tratamiento.

7.4.3 Dosis Polimixina B y ajuste renal. Las dosis y el uso de polimixina B, son regulados por el Departamento de Infectología del HUHMP según el protocolo de manejo de antibióticos institucional. La dosis empleada fue de 15000 UI a 25000 UI por Kilogramo peso corporal día, dividido en infusión de cada 12 horas y el ajuste a función renal acorde al valor sérico de la creatinina antes de iniciar la administración de la polimixina B.

7.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSION

Teniendo en cuenta el tipo de estudio sus limitaciones, además del tamaño muestral, se presentan muchas variables potencialmente confusoras, conocidas y no conocidas. La primera medida fue incluir en el instrumento de recolección de la información estas variables conocidas potencialmente modificadoras del efecto poder realizar ulteriormente un control de las mismas. Para esto se empleó el análisis estratificado y el modelamiento estadístico con análisis multivariado para controlar dicha confusión o interacción.

7.6 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Se utilizó un instrumento de recolección de datos tipo cuestionario que fue aprobado por asesores estadísticos y epidemiólogos clínicos del programa de especialización de epidemiología de la Universidad Surcolombiana y del grupo de investigación Infecto Control del Hospital Universitario de Neiva.

La revisión documental de las historias clínicas físicas del año 2011 a 2014 se realizó en el archivo central y de 2014 a 2015 fueron revisadas en el software

INDIGO CRISTAL INK; registrando los datos contenidos en el instrumento de recolección. (Anexo B)

7.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Con previa aprobación por parte del comité de ética e investigación del Hospital Universitario de Neiva, con acta de aprobación No. 002 – 002 del 24 de febrero de 2015, se realizó la recolección de la información mediante un instrumento en medio físico que posteriormente fue digitalizado en una hoja Excel.

7.8 CODIFICACION Y TABULACION

Los resultados recolectados para el estudio se tabularon y almacenaron en Microsoft Excel®, con licencia No. 3W2VJ-96977-2C8DH-B72C4-HQ66M y se utilizó un sistema numérico de codificación de las variables cualitativas para facilitar su análisis estadístico.

7.9 ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron analizados en un programa estadístico electrónico computarizado (Stata versión 12), para su análisis descriptivo, bivariado y multivariado.

El análisis se hizo con base en la evaluación de los factores de riesgo asociados a la nefrotoxicidad por polimixina B y se compararon los grupos con y sin falla renal, mediante un análisis de casos y controles anidado en la cohorte de expuesto al manejo antibiótico.

Una vez consolidada la base de datos, se llevó a cabo el análisis univariado de la totalidad de las variables estableciendo, la ocurrencia de los eventos y la magnitud de los mismos a través de la distribución de frecuencias absolutas y relativas. Fueron calculadas también las medidas de tendencia central, variabilidad o dispersión y posición de acuerdo para el caso de las variables cuantitativas. Una interpretación conjunta de los resultados antes descritos consolidaría el análisis descriptivo.

Seguidamente se llevó a cabo el análisis bivariado y estratificado con el objetivo de evidenciar la relación de las variables disponibles de acuerdo con los objetivos

definidos para este estudio. Se realizaron contrastes o comparaciones de proporciones para las variables cualitativas mediante los test de chi cuadrado o exacto de Fisher (en caso de frecuencia esperada menor de 5), según el caso. Para las variables cuantitativas, se determinó inicialmente su patrón de distribución mediante métodos gráficos y el test de shapiro-wilks, se calcularon medias y medianas con sus respectivas desviaciones estándar o rangos intercuartílicos según el caso, y se realizaron pruebas de contraste de hipótesis para diferencia de medias como el t student o el mann-withney-wilcoxon para diferencias de rangos y medianas. Asimismo se calcularon medidas de asociación como OR y coeficientes de correlación, con sus respectivos intervalos de confianza.

Se realizó luego un análisis multivariado mediante el empleo de modelo de regresión logística y lineal múltiple, con selección de variables estadística y clínicamente significativas, que han sido reconocidas en la literatura universal; identificando la independencia de los respectivos factores de riesgo o protectores. Se realizaron además pruebas estadísticas adicionales para determinar la validez y el desempeño de los modelos estadísticos. Todas las pruebas estadísticas calculadas tuvieron un valor de significancia inferior a 0,05.

Finalmente, todos los resultados fueron presentados mediante tablas y graficas según el caso respectivo.

7.10 CONSIDERACIONES ETICAS

Según la resolución 8430 de 1993 de ministerio de salud en su artículo 16 parágrafo primero y por tratarse de un estudio observacional, donde se tomaron datos producto de revisión de historias clínicas y paraclínicos solicitados para el estudio de la condición del paciente por parte del médico tratante, se considera un estudio de bajo riesgo, que no necesita de un consentimiento informado; sin embargo por solicitud del comité de ética e investigaciones del hospital, la información obtenida de las historias clínicas para la elaboración de este trabajo, se manejó única y exclusivamente con fines científicos e investigativos, respetando de esta manera el derecho de reserva de identidad y manteniendo la confidencialidad de la información particular de los pacientes. En ningún momento, personas diferentes a los investigadores y médicos tratantes tuvieron acceso a la información.

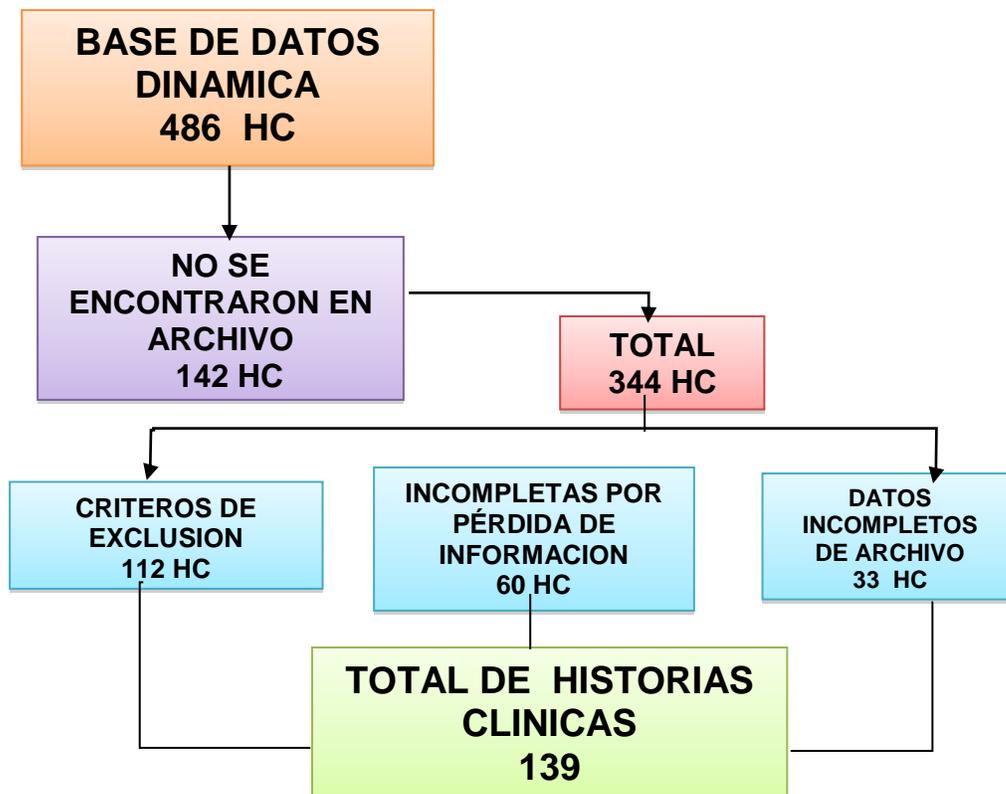
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑOS	2015					2016
MESES	Febrero Marzo	Abril	Mayo Julio	Agosto Noviembre	Diciembre	Enero
ELABORACION ANTEPROYECTO	X					
SOCIALIZACION ANTEPROYECTO		X				
RECOLECCION INFORMACION			X			
PROCESAMIENTO INFORMACION				X		
INFORME FINAL					X	
SOCIALIZACION						X

9. RESULTADOS

Un total de 486 historias clínicas fueron seleccionadas de la base de datos del software Dinámica de la institución objeto de estudio. 142 no se encontraron en el archivo central, 33 historias clínicas incompletas, 112 se descartaron por tener alguno de los criterios de exclusión y 60 tuvieron registros de datos clínicos incompletos, quedando 139 historias clínicas incluidas para el análisis (Flujograma 1).

Flujograma 1. Historias clínicas incluidas para el análisis.

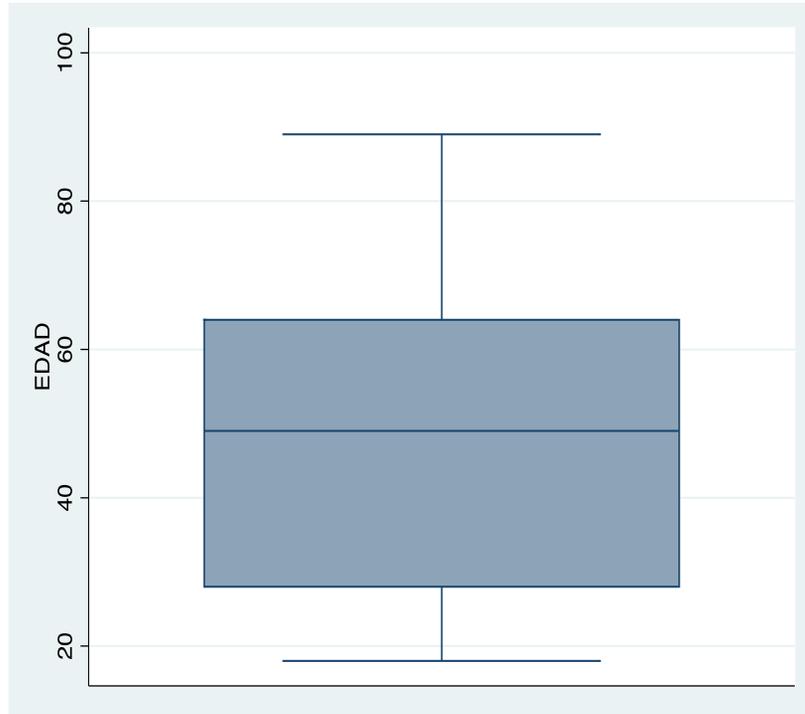


9.1 DESCRIPCION SOCIODEMOGRAFICA

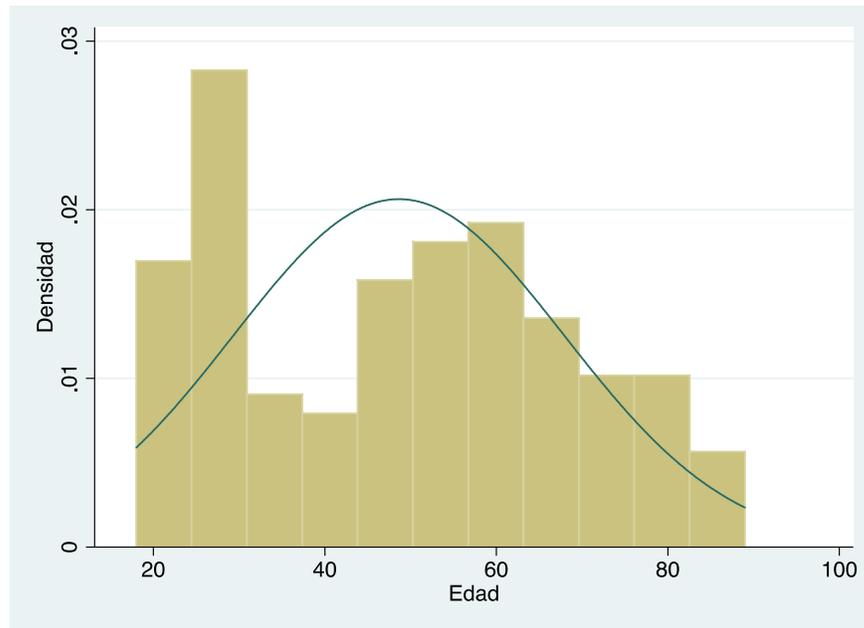
La población objeto de esta investigación estuvo compuesta por de pacientes que recibieron Polimixina B, de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio en referencia. De estos 61 (43.88%) fueron los que presentaron falla renal (casos) y 78 (56,12%) los que no presentaron falla renal (controles).

La mediana de edad de los casos fue 51 años con un rango intercuartilico (RIQ) entre 28,5 a 63 años y de los controles de 46 (RIQ 28 - 64); del total de la muestra,102 pacientes(73.91%) eran hombres. (Grafica 1, 2)

Gráfica 1. Cajas y bigotes para la edad.



Gráfica 2. Histograma de edad.



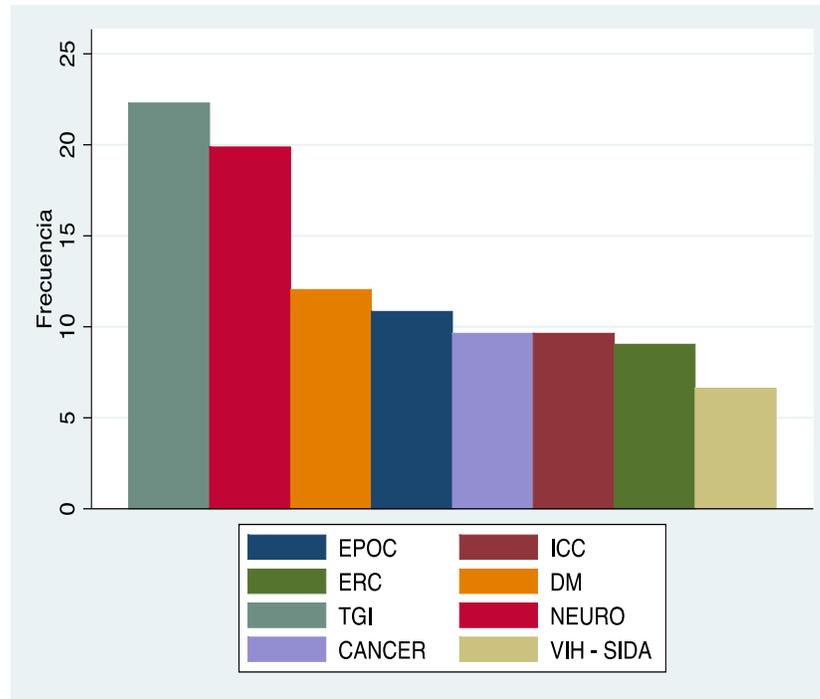
9.2 CARACTERISTICAS CLINICAS

Entre los pacientes evaluados, 110 (79.14%) presentaron alguna comorbilidad, con una significancia estadística en patologías abdominales en aquellos pacientes que presentaron falla renal ($p = 0.026$). (Tabla 4), Grafica 3).

Tabla 4. Características sociodemográficas.

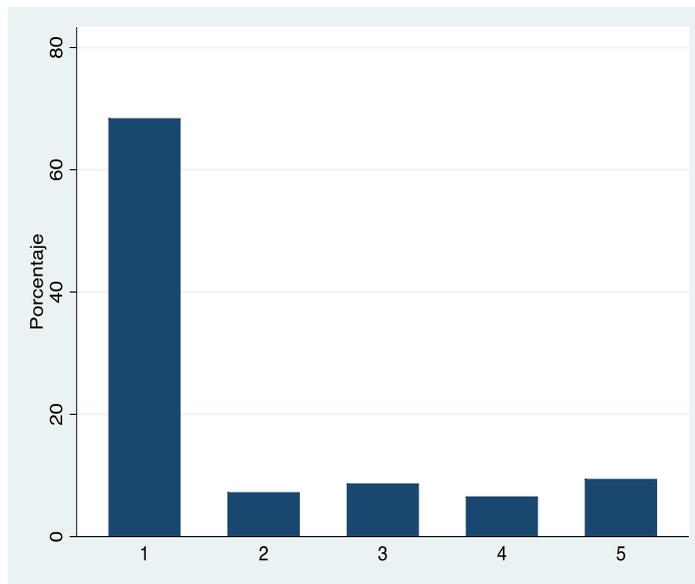
		n (1399)	Caso /Falla renal	Control (No falla renal)	p
			n=61(43.88%)	n=78(56.12%)	
EDAD		49 (28-64)	51 (28.5-63)	46 (28-64)	0,763
SEXO	MASCULINO	102 (73.91)	44 (73.33)	58 (57.7)	0,892
	FEMENINO	36 (26.09)	16 (26.67)	20 (25.64)	
SGSSS	SUBSIDIADO	88 (65.19)	36 (61.02)	52 (68.42)	0,673
	CONTRIBUTIVO	19 (14.07)	10 (16.95)	9 (11.48)	
	REG ESPECIAL	3 (2.22)	2 (3.39)	1 (1.32)	
	SOAT	25 (18.52)	11 (18.64)	14 (18.42)	
COMORBILIDAD		110 (79.14)	51 (83.51)	59 (75.64)	0,251
EPOC		18 (12.95)	8 (13.11)	10 (12.82)	0,959
ICC		16 (11.51)	9 (14.75)	7 (8.97)	0,289
ERC		15 (10.79)	9 (14.75)	6 (7.69)	0,183
DM		20 (14.39)	8 (13.11)	12 (15.38)	0,705
TGI		37 (26.62)	22 (36.07)	15 (19.23)	0,026
NEURO		33 (23.74)	15 (24.59)	18 (23.08)	0,835
CANCER		16 (11.51)	8 (13.11)	8 (10.26)	0,600
VIH-SIDA		11 (7.91)	3 (4.92)	8 (10.26)	0,247

Gráfica 3. Presencia de comorbilidades.



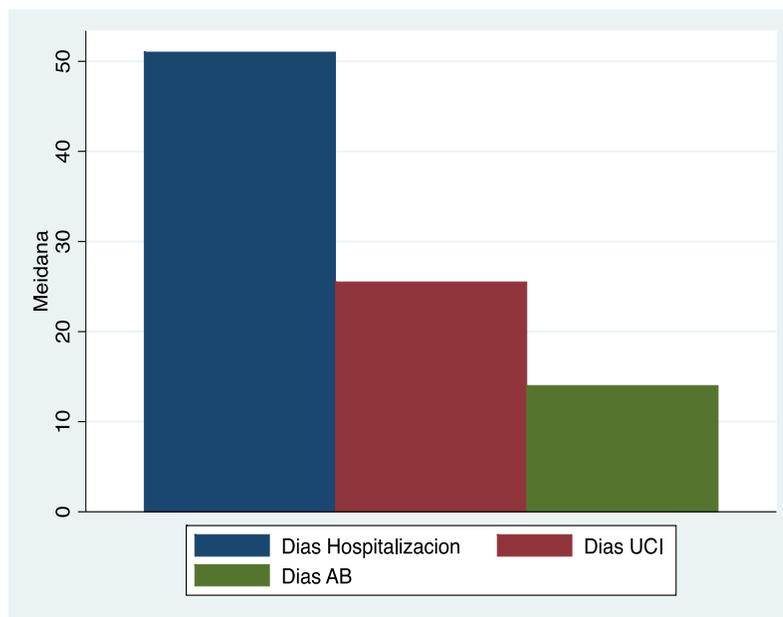
El servicio donde se suministró con mayor frecuencia la Polimixina B fue UCI, con 95 pacientes (68.35%). El tiempo de estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes que no presentaron falla renal, con mediana de 58 días (RIQ 38 -90), ($p=0.030$) (Gráfica 4,5).

Grafica 4. Servicio tratante.



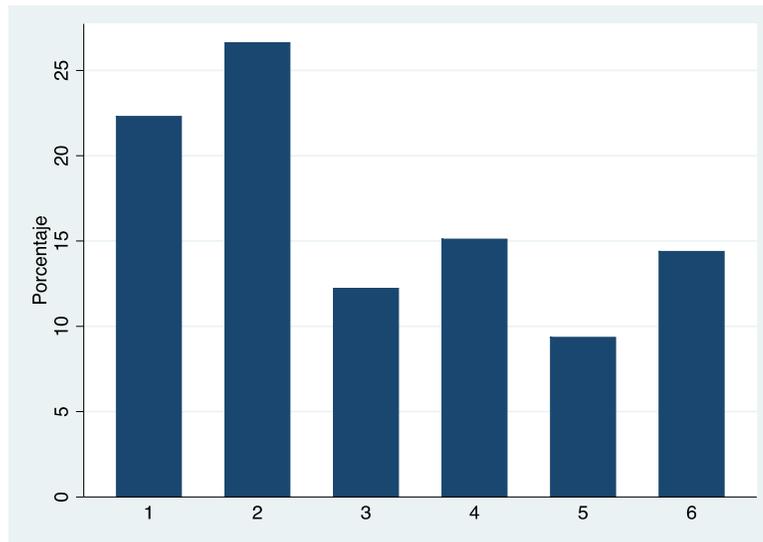
1: UCI, 2: Medicina Interna, 3: Cirugía general, 4: Ortopedia, 5: Otros

Gráfica 5. Duración de estancia hospitalaria y terapia antibiótica



Del total de la población, los órganos y sistemas comprometidos por la infección fueron: tracto respiratorio 37 (26.62%), abdomen 31 (22.3%), tejidos blandos 21 (15.11%), torrente sanguíneo 17 (12.23%), tracto urinario 13 (9.37%) y otros 20 (14.39%); siendo abdomen el sitio más comprometido entre los que presentaron falla renal. (Grafica 6)

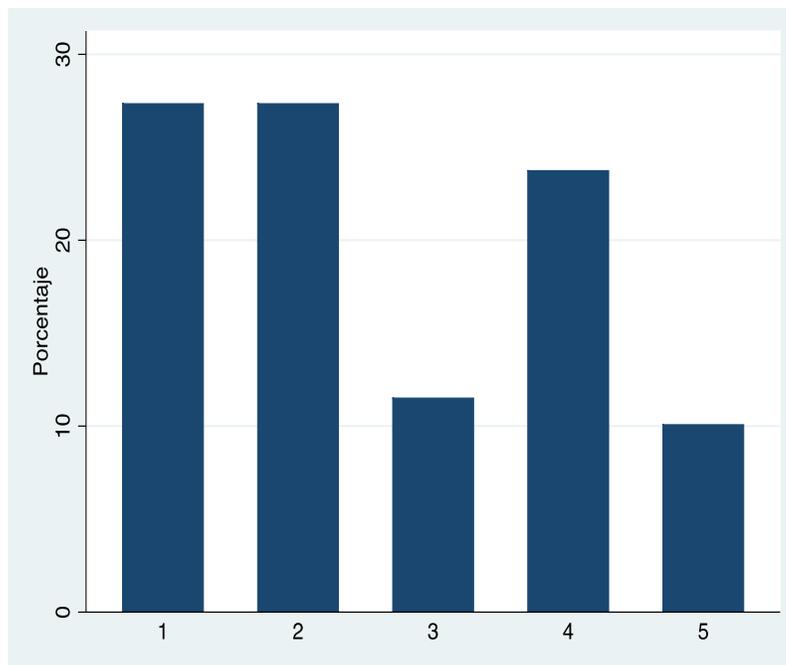
Gráfica 6. Sitio de Localización de la infección.



1: Abdominal, 2: Tórax y tracto respiratorio, 3: Bacteriemia primaria, 4: Tejidos blandos, 5: ITU, 6: Otras.

Los principales microorganismos aislados fueron *P. aeruginosa* 38 (27.34%), *A. baumannii* 38 (27.34%). Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) se registraron en 107 pacientes (76.98%; $p < 0.001$). Se encontraron cultivos de control en 73 pacientes (52.52%) ($p = 0.016$). (Grafica 7)

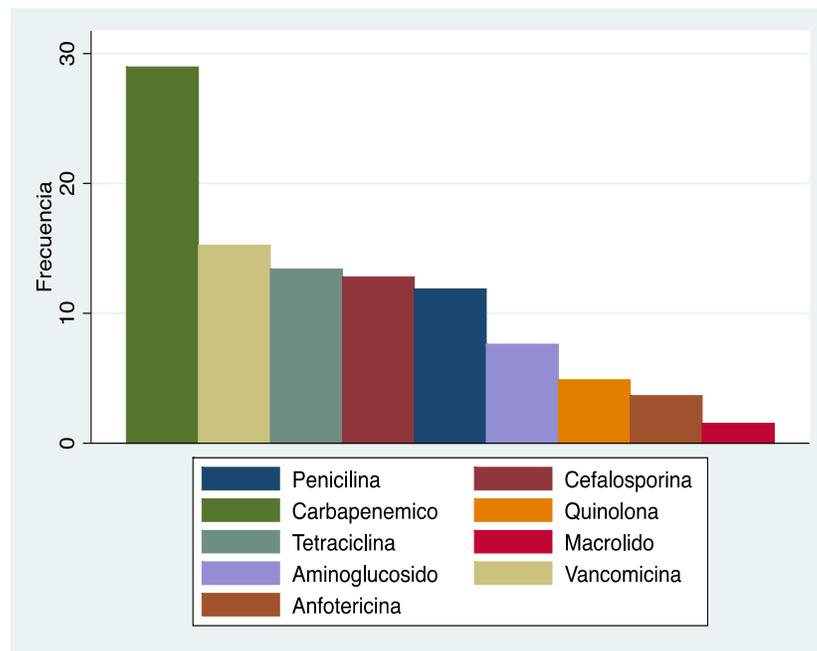
Gráfica 7. Tipos de microorganismos.



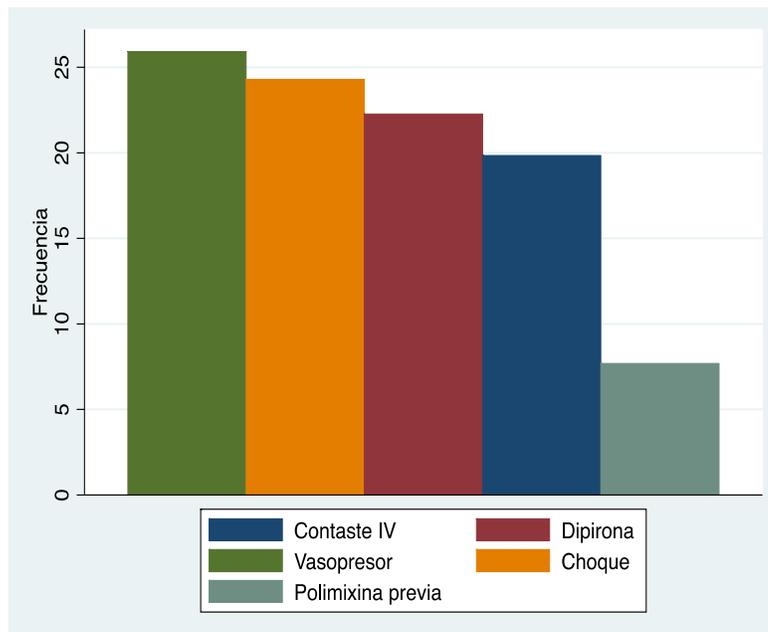
1: P.A eruginosa, 2:A. baumannii, 3:K. pneumoniae, 4: Polimicrobiano, 5: Otro

En cuanto al uso concomitante de antimicrobianos, los que más se emplearon fueron los carbapenémicos en 44 (31.65%), gliciliclinas 44 (31.65%), cefalosporinas 42 (30.22%). Con relación a agentes nefrotóxicos se identificó el uso de vasopresores en 64 ocasiones (46.04%) y presencia de choque 60 (43.17%); siendo estadísticamente significativo ($p < 0.001$ para el desarrollo de nefrotoxicidad) (Gráfica 8 – 9). 19 pacientes (13.67%) habían tenido exposición previa a polimixina B ($p = 0.045$).

Gráfica 8. Uso concomitante de antimicrobianos.



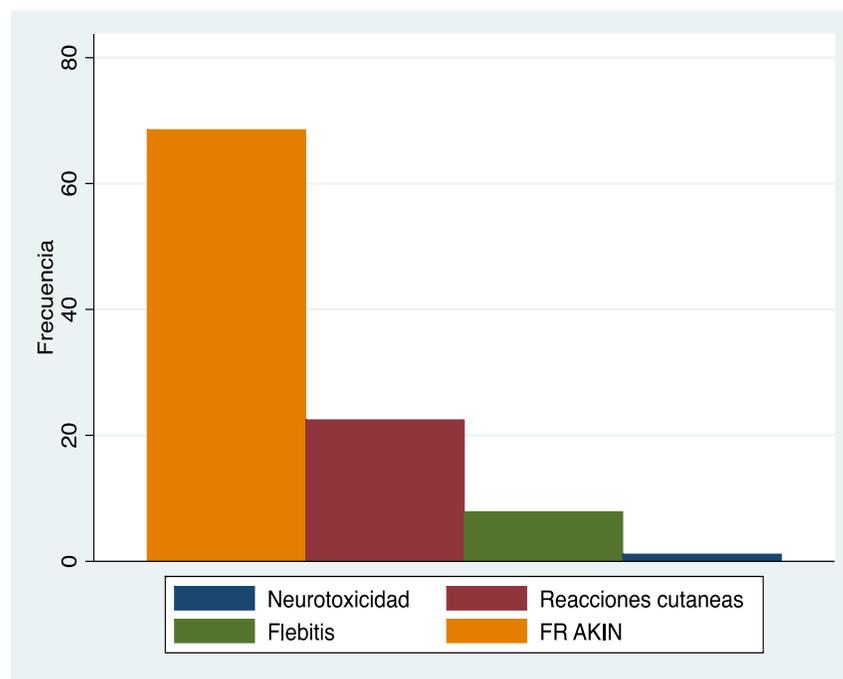
Gráfica 9. Uso de otros agentes nefrotóxicos.



La mediana de días de tratamiento con polimixina B fue de 14 (RIQ 8 – 19), en comparación con 11 (RIQ 8-15) de los que presentaron falla renal. La mediana de la dosis diaria de polimixina B fue 1.400.000 UI (RIQ 750.000 UI – 1.500.000 UI), en comparación con los que presentaron falla renal una mediana de 1.400.000 UI (RIQ 1.000.000 UI – 1.500.000 UI) y la dosis total acumulada fue de 14.000.000 UI (RIQ 7.650.000 UI– 23.000.000 UI) y los que presentaron falla renal 14.000.000 UI (RIQ 7.500.000 UI– 19.600.000 UI).

Entre las reacciones adversas relacionadas con el uso de Polimixina B se encontró nefrotoxicidad en 78 pacientes (56.12%), reacciones cutáneas 20 (14.39%), flebitis 7 (5.04%) y neurotoxicidad 1 (0.72%). (Grafica 10)

Gráfica 10. Reacciones adversa a la polimixina B.

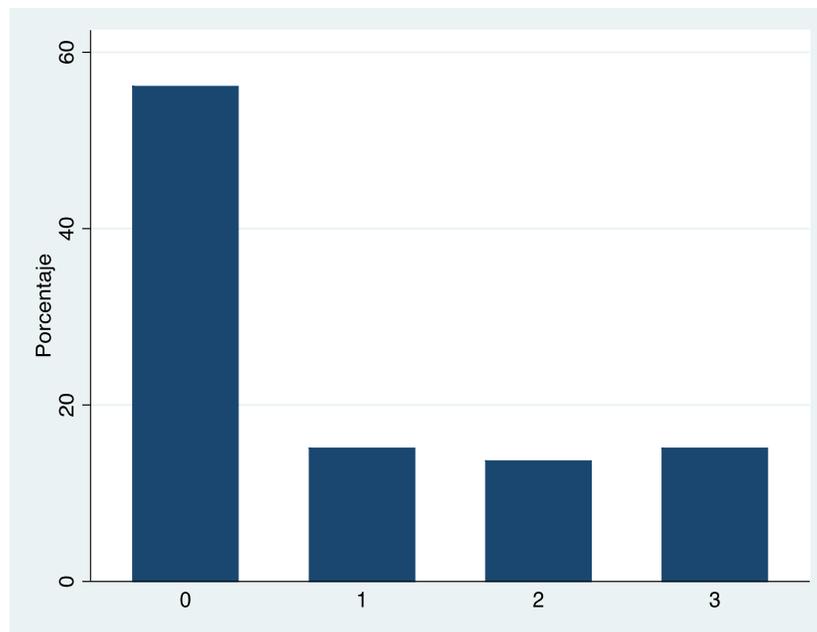


Para determinar la nefrotoxicidad se tomaron los niveles séricos de creatinina, con una medianageneral en creatinina inicial de 0.67 mg/dl (RIQ 0.43-1.06), creatinina a los siete días 0.71 (RIQ 1.75 -1.31), creatinina al final del tratamiento de 0.8 (RIQ 0.49 – 1.41) y creatinina al egreso 0.72 (RIQ 0.50 – 1.18). En comparación con los que presentaron falla renal, la mediana de creatinina a los siete días fue de 1.13 (RIQ 0.74 – 1.66), y al final del tratamiento una mediana 1.3 (RIQ 0.8 – 1.91) (p = 0.001).

La necesidad de UCI temprana para el total de la población se identificó en 60 pacientes (43.17%), en comparación con los que desarrollaron falla renal 54,10% (33 de 60) ($p = 0.021$), hemodiálisis temprana 7 (5.04%) ($p = 0.003$) y requerimiento de hemodiálisis 16 (11.51%).

El grado de severidad de la injuria renal, según la escala de AKIN fue de 61 (43.88%), siendo la escala 3 la de mayor frecuencia 21 (15.1%).67%) (Gráfica 11).

Gráfica 11. Proporción de falla renal según clasificación AKIN.



La mortalidad global intrahospitalaria de los pacientes expuestos a Polimixina B fue del 39.71% (54 de 139), y en aquellos pacientes que presentaron falla renal fue de 58.62% (34 de 61) con $p < 0.001$ (tabla 5).

Tabla 5. Características clínicas.

Variable	n	Falla renal (Caso)	No falla renal (control)	P	
COMORBILIDAD	110 (79.14)	51 (83.51)	59 (75.64)	0,251	
EPOC	18 (12.95)	8 (13.11)	10 (12.82)	0,959	
ICC	16 (11.51)	9 (14.75)	7 (8.97)	0,289	
ERC	15 (10.79)	9 (14.75)	6 (7.69)	0,183	
DM	20 (14.39)	8 (13.11)	12 (15.38)	0,705	
TGI	37 (26.62)	22 (36.07)	15 (19.23)	0,026	
NEURO	33 (23.74)	15 (24.59)	18 (23.08)	0,835	
CANCER	16 (11.51)	8 (13.11)	8 (10.26)	0,600	
VIH-SIDA	11 (7.91)	3 (4.92)	8 (10.26)	0,247	
SERVICIO	UCI	95 (68.35)	50 (81.97)	45 (57.69)	0,000
	MI	10 (7.19)	6 (9.84)	4 (5.13)	
	CX GENERAL	12 (8.63)	2 (3.28)	10 (12.82)	
	ORTOPEDIA	9 (6.47)	3 (4.92)	6 (7.69)	
	OTROS	13 (9.35)	0 (0.00)	13 (16.67)	
DIAS HOSP	51 (34.5-74.5)	42 (33-59)	58 (38-90)	0,030	
UCI	95 (68.35)	50 (87.75)	45 (57.69)	0,000	
DIAS UCI	25.5 (13-38.5)	22 (13-41)	27 (13-36)	0,823	
LUGAR INFECCION	ABDOMINAL	31 (22.30)	17 (27.87)	14 (17.95)	0,253
	TORAX Y TRACTO RESPIRATORIO	37 (26.62)	13 (21.31)	24 (30.77)	
	BACTERIEMIA PRIMARIA	17 (12.23)	11 (18.03)	6 (7.69)	
	TEJIDOS BLANDOS	21 (15.11)	8 (13.11)	13 (16.67)	
	ITU	13 (9.35)	5 (8.20)	8 (10.26)	
	OTRAS	20 (14.39)	7 (11.48)	13 (16.67)	
MICROORGANISMO	P. AERUGINOSA	38 (27.34)	16 (26.23)	22 (28.11)	0,539
	A. BAUMANNI	38 (27.34)	21 (34.43)	17 (21.799)	
	K. PNEUMONIAE	16 (11.51)	7 (11.48)	9 (11.54)	
	POLIMICROBIANO	33 (23.74)	12 (19.67)	21 (26.92)	
	OTROS	14 (10.07)	5 (8.20)	9 (11.54)	

IAAS	107 (76.98)	55 (90.16)	52 (66.67)	0,001
CULTIVO CONTROL	73 (52.52)	25 (40.98)	48 (61.54)	0,016
PENICILINA	39 (28.06)	16 (26.23)	23 (29.49)	0,671
CEFALOSPORINA	42 (30.22)	15 (24.59)	27 (34.62)	0,201
CARBAPENEMICO	44 (31.65)	43 (70.49)	52 (66.67)	0,630
QUINOLONA	16 (11.51)	10 (16.39)	6 (7.69)	0,111
TETRACICLINA	44 (31.65)	23 (37.70)	21 (26.92)	0,115
MACROLIDO	5 (3.60)	1 (1.64)	4 (5.13)	0,385
AMINOGLUCOSIDO	25 (17.99)	10 (16.39)	15 (19.23)	0,666
VANCOMICINA	50 (35.97)	24 (39.34)	26 (33.33)	0,464
ANFOTERICINA	12 (8.63)	5 (8.20)	7 (8.97)	0,871
CONTRASTE IV	49 (35.25)	23 (37.70)	26 (33.33)	0,592
DIPIRONA	55 (39.57)	23 (37.70)	32 (41.03)	0,691
VASOPRESOR	64 (46.04)	40 (65.57)	24 (30.77)	0,000
CHOQUE	60 (43.17)	37 (60.66)	23 (29.49)	0,000
POLIMIXINA PREVIA	19 (13.67)	4 (6.56)	15 (19.23)	0,045
DIAS ANTIBIOTICO	14 (8-19)	11 (8-15)	14 (10-20)	0,013
DOSIS DIARIA (MILLONES UND)	1.4 (0.75-1.50)	1.4 (1-1.5)	1.2 (0.75-1.5)	0,212
DOSIS TOTAL (MILLONES UND)	14 (7.65-23.00)	14 (7.5-19.6)	14 (7.65-25.5)	0,402
NEUROTOXICIDAD	1 (0.72)	1 (1.64)	0 (0.00)	0,439
REACCIONES CUTANEAS	20 (14.39)	6 (9.84)	14 (17.95)	0,176
FLEBITIS	7 (5.04)	4 (6.56)	3 (3.85)	0,699
CREATININA SERICA INICIAL	0.675 (0.43-1.06)	0.81 (0.44-1.4)	0.62 (0.43-0.95)	0,126
CREATININA SERICA AL 7 DIA	0.71 (0.45-1.31)	1.13 (0.74-1.66)	0.56 (0.36-0.67)	0,000
CREATININA SERICA AL FINAL TRATAMIENTO	0.8 (0.49-1.41)	1.3 (0.8-1.91)	0.59 (0.35-0.8)	0,000
CREATININA SERICA AL EGRESO	0.725 (0.50-1.18)	1.115 (0.7-1.8)	0.62 (0.44-0.87)	0,000
UCI TEMPRANA	60 (43.17)	33 (54.10)	27 (34.62)	0,021
HD TEMPRANA	7 (5.04)	7 (11.48)	0 (0.00)	0,003
HEMODIALISIS(HD)	16 (11.51)	16 (26.23)	0 (0.00)	0,000
AKIN	1	21 (15.11)	21 (34.43)	0 (0.00)
	2	19 (13.67)	19 (31.15)	0 (0.00)
	3	21 (15.11)	21 (34.43)	0 (0.00)
FALLA RENAL AKIN	61 (43.88)	61 (100)	0 (0.00)	0,000
MUERTE	54 (39.71)	34 (58.62)	20 (25.64)	0,000

9.3 ANALISIS BIVARIADO

Tabla 6. Factores asociados a falla renal.

Variable	OR	IC	p
Comorbilidad	1,64	(0,65 - 4,32)	0,251
ERC	2,08	(0,61 - 7,52)	0,183
TGI	2,37	(1,03 - 5,52)	0,026
UCI	5,24	(2,00 - 15,27)	0,002
IAAS	4,58	(1,65 - 14,59)	0,001
Cultivo control	0,43	(0,21 - 0,91)	0,016
Vancomicina	1,30	(0,61 - 2,76)	0,464
Vasopresor	4,29	(1,98 - 9,34)	0,000
Choque	3,69	(1,71 - 7,96)	0,000
UCI temprana	2,23	(1,06 - 4,69)	0,021

Entre los factores asociados (tabla 6), la presencia de patología abdominal aumentó 2.3 veces más riesgos para desarrollar falla renal (IC 95%: 1,03 – 5,52) ($p=0.026$). Estar hospitalizado aumentó 5.3 veces el riesgo de presentar falla renal (IC 95%: 1,03-5,52) ($p=0,002$), que los pacientes hospitalizados en otros servicios. Las IAAS tenían 4.5 más riesgo (IC 95% 1,65 – 14,5) ($p<0,001$) y el uso de vasopresor 4.2 veces el riesgo de falla renal (IC 95%: 1,98– 9,34) ($p=0,000$). No se encontró asociación con las variables comorbilidades ($p=0,251$), ERC ($p=0,183$) y vancomicina ($p= 0,464$).

Como factor protector la toma de cultivo de control (OR: 0.43, IC 95% (0,21 – 0,91) $p= 0.016$).

Los pacientes quienes presentaron falla renal tuvieron 4.1 veces más riesgo de presentar muerte durante la estancia hospitalaria (OR 4.11; IC 95% 1,87 – 9,10) ($p= 0,000$). La presencia de alguna comorbilidad aumenta 5.4 veces más el riesgo (OR: 5.48 IC 95% 1.71 – 22.9) ($p<0,001$). Estar en UCI aumentó 6.1 veces el riesgo para mortalidad (OR: 6.18 IC 95%: 2.25 -19.5) ($p<0,001$). Uso de vasopresor aumenta 9, 1 veces el riesgo (OR: 9.16; IC 95% :3,87 – 22.1) ($p<0,001$). La

presencia de choque aumentó 13 veces el riesgo para mortalidad (OR: 13.01IC 95%:5.29 – 32.5) ($p < 0,001$)(tabla7).

Tabla 7. Correlación de falla renal (AKIN).

Variable	Rho	IC				p	
Dias hospitalizacion	-0,17	(-0,33	-	0,00)	0,047
Dias Antibiotico	-0,21	(-0,36	-	-0,04)	0,014
Dosis diaria	0,12	(-0,05	-	0,28)	0,164
Dosis total	-0,08	(-0,24	-	0,09)	0,348
Creatinins Serica inicial	0,17	(0,00	-	0,33)	0,048

Para las variables cuantitativas se realizó el coeficiente de Spearman(ρ) por su distribución no normal, encontrándose una correlación positiva muy débil (ρ : 0.17), IC 95% (0,00 – 0,33) entre el valor de creatinina inicial y la severidad del AKIN cuando se desarrolla la falla renal; con interdependencia inversa de los días de hospitalización y la severidad de la falla renal (ρ : -0.17),IC 95% (-0.33 - 0.00); días de antibiótico (ρ : -0.21), IC 95% (-0.36 – 0.04); que representa una $p < 0.05$ (tabla7).

Teniendo en cuenta la incidencia de falla renal según la literatura, se encontró una correlación positiva débil para la edad (ρ : 0.22), IC 95% (0.03 – 0.40) y muy fuerte para creatinina inicial (ρ : 0,80),IC95% (0,71 -0,86) con la elevación de la creatinina al 7 día de tratamiento; En cambio se encontró una correlación inversa con los días de hospitalización (ρ : -0,44) IC 95% (-0.59 - -0.26) y los días de estancia en UCI (ρ : -0,30) IC 95% (-0.50 - -0.07) con la elevación de creatinina al 7 día(tabla 8)

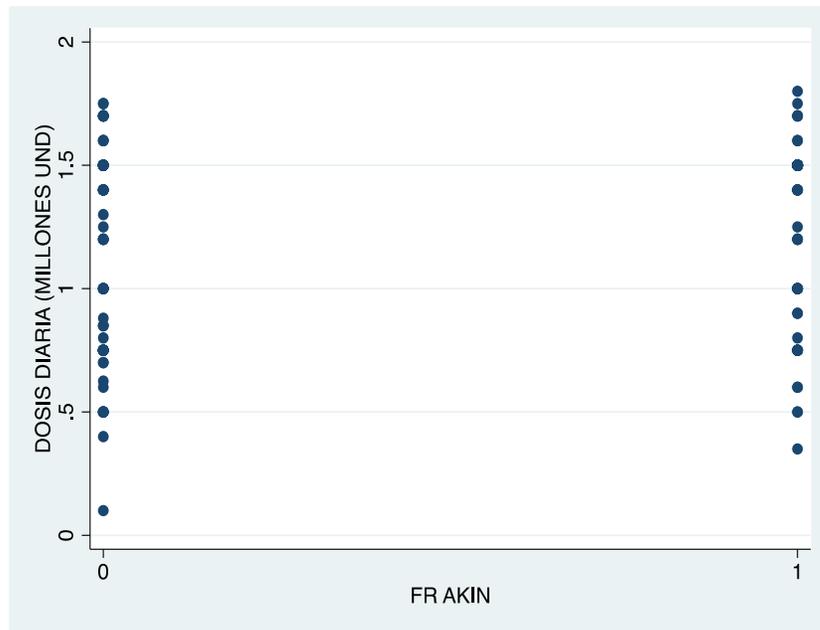
Tabla 8. Correlación de creatinina sérica a los 7 días.

Variable	Rho	IC					p
Edad	0,22	(0,03	-	0,40)	0,025
Dias hospitalari	-0,44	(-0,59	-	-0,26)	0,000
Dias UCI	-0,30	(-0,50	-	-0,07)	0,011
Dias Antibiotico	-0,09	(-0,27	-	0,11)	0,387
Dosis diaria	0,00	(-0,19	-	0,20)	0,977
Dosis total	-0,11	(-0,29	-	0,09)	0,280
Creatinina Serica inicial	0,80	(0,71	-	0,86)	0,000

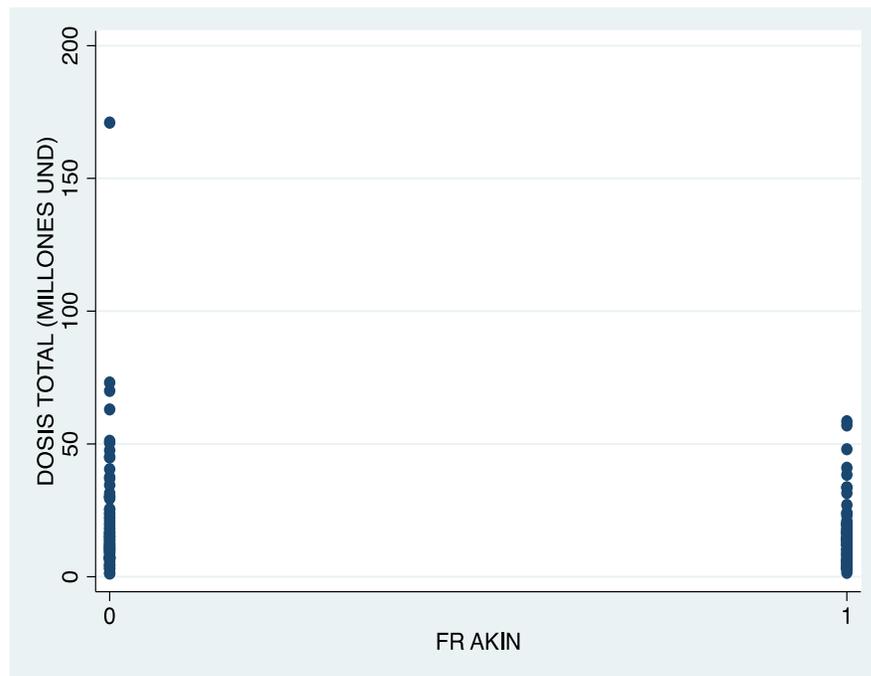
9.4 MULTIVARIADO

Teniendo en cuenta las variables que tienen asociación significativa con el desenlace falla renal, así como aquellas que por su importancia clínica y relación en estudios previos se encontraron involucradas en el desenlace, se realizó regresión logística ajustada a las variables independientes; se encontraron como factores de riesgo la dosis diaria de Polimixina B (OR=2.19IC95% 1.04-4,64) (p=0,040) (Gráfica 12 -13), días de estancia en UCI (OR1.03IC 95%1,00-1,06) (p=0,025), IAAS(OR 6.43IC 95% 2.12- 19,47) (p<0,001), vasopresor(OR 5.38IC 95%: 2,40- 12.07)

Gráfica 12. Relación de dosis diaria de polimixina B y falla renal.



Gráfica 13. Relación de la dosis total de polimixina B y falla renal.



Son factores de riesgo independientes para la variable estudiada; adicional se determinó que el cultivo de control (OR=0.33;IC 95%: 0.15- 0.75) y el servicio diferente a la unidad de cuidado intensivo (OR=0.22;IC 95%: 0.06- 0.79) son factores protectores para el desenlace falla renal (tabla9).

Tabla 9. Regresión logística falla renal.

Variable	OR	IC				p	
Dosis diaria	2,19	(1,04	-	4,64)	0,040
Dias UCI	1,03	(1,00	-	1,06)	0,025
IAAS	6,43	(2,12	-	19,47)	0,001
Vasopresor	5,38	(2,40	-	12,07)	0,000
Servicio diferente UCI	0,22	(0,06	-	0,79)	0,019
Cultivo control	0,33	(0,15	-	0,75)	0,008

Posteriormente, en el modelo final de regresión logística multivariante para mortalidad (tabla 8), se encontró relación estadísticamente significativa con la falla renal (OR=3,20;IC 95%: 1,24- 8,23), la presencia de comorbilidades (OR=5.2;IC 95%: 1,39- 19,47), el choque (OR=5,00;IC 95%: 5,56 – 40,43) y el tratamiento recurrente con Polimixina B (OR= 6,19;IC 95%: 1,53 – 25,03) que son factores de riesgo para el desenlace de mortalidad.

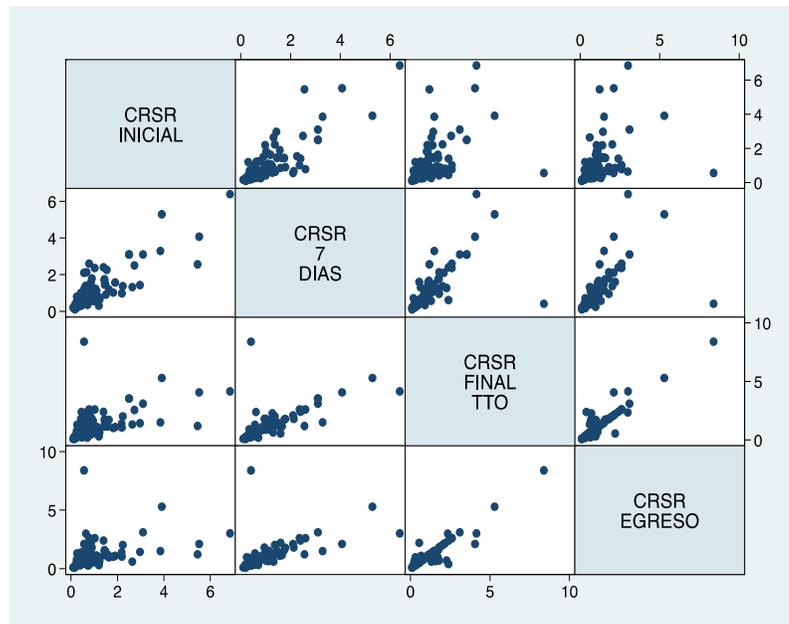
Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para predecir factores asociados al incremento de la severidad del AKIN en los pacientes que desarrollaron falla renal con la polimixina, se encontró que por cada millón de UI en la dosificación diaria de polimixina B se incrementó en 0,3 puntos la severidad del AKIN, (IC 95%: 0,00-0,60) (p= 0,047); con la creatinina inicial por cada 1 mg/dl de la misma hubo un aumento en la severidad del AKIN en 0,21 puntos IC 95%. 0,03-0,39) (p=0,020); si el paciente presentaba una IAAS, su severidad de AKIN se incrementa en 0,67 IC 95%: 0,25-1,09) (p=0,002); El uso de vasopresor durante la estancia hospitalaria incrementa la severidad del AKIN en 0,64 puntos (IC 95% 0,25-1,09) (p=0,001); y último el paciente al presentar alguna comorbilidad incrementa 0,52 puntos el AKIN (IC 95%: -0,05-0,98), p=0,030 (tabla 10)

Tabla 10. Regresión lineal múltiple falla renal (AKIN).

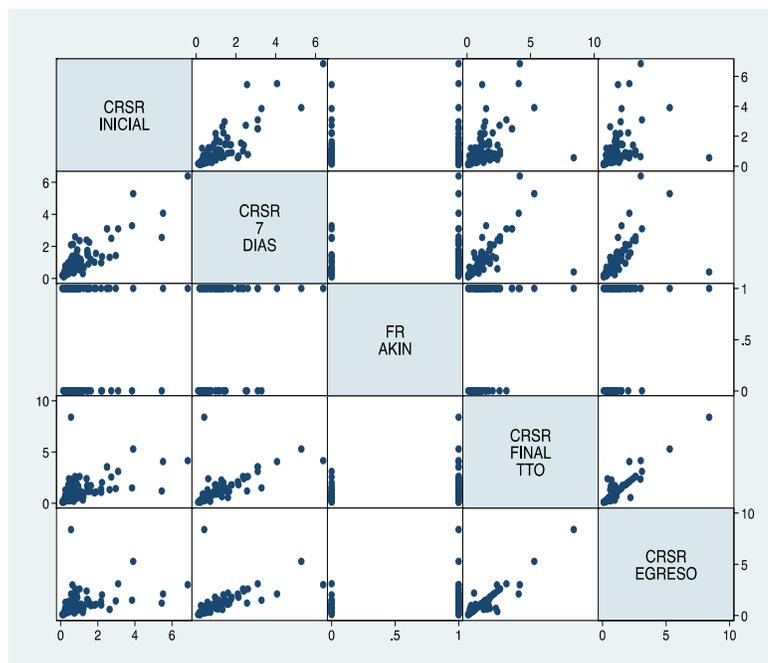
Variable	Coef	IC				p	
Dosis diaria	0,30	(0,00	-	0,60)	0,047
Creatinina Serica inicial	0,21	(0,03	-	0,39)	0,020
IAAS	0,67	(0,25	-	1,09)	0,002
Vasopresor	0,64	(0,26	-	1,03)	0,001
Comorbilidad	0,52	(0,05	-	0,98)	0,030

En el modelo de regresión lineal para predecir aquellos factores que están involucrados en la elevación de la creatinina al 7 día del tratamiento con polimixina B (momento en el cual inician las alteraciones renales causadas por el medicamento), se encontró que por cada millón de UI de polimixina B, hay un incremento de la creatinina a los 7 días de 0,34mg/dl, (IC 95%: 0,07-0,61) ($p=0,015$). Por cada 1 mg/dl de la creatinina inicial del paciente al momento del comienzo del tratamiento antibiótico con polimixina B, hay un incremento de 0,76 puntos del valor de la creatinina a los 7 días de tratamiento (IC 95%: 0,65-0,87) ($p<0,001$). Si un paciente sufrió una IAAS la creatinina a los 7 días presenta un incremento de 0,41 puntos su valor de base (IC 95%: 0,03-0,78) ($p=0,033$); y por último por cada día que el paciente se encuentre en la unidad de cuidado intensivo, presenta un incremento de 0,001 puntos en la creatinina al 7 día del inicio de tratamiento (IC 95%: 0,00-0,01; $p=0,028$), (tabla 10). (Grafica 14-15-16 -17 -18 -19-20).

Grafica 14. Correlación entre la creatinina medida en los diferentes tiempos.



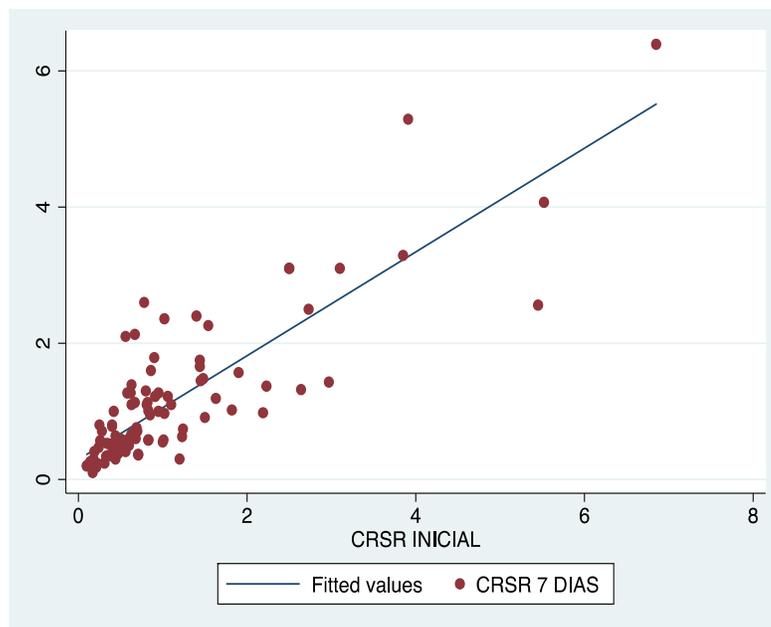
Gráfica 15. Correlación entre la creatinina medida en los diferentes tiempos y falla renal.



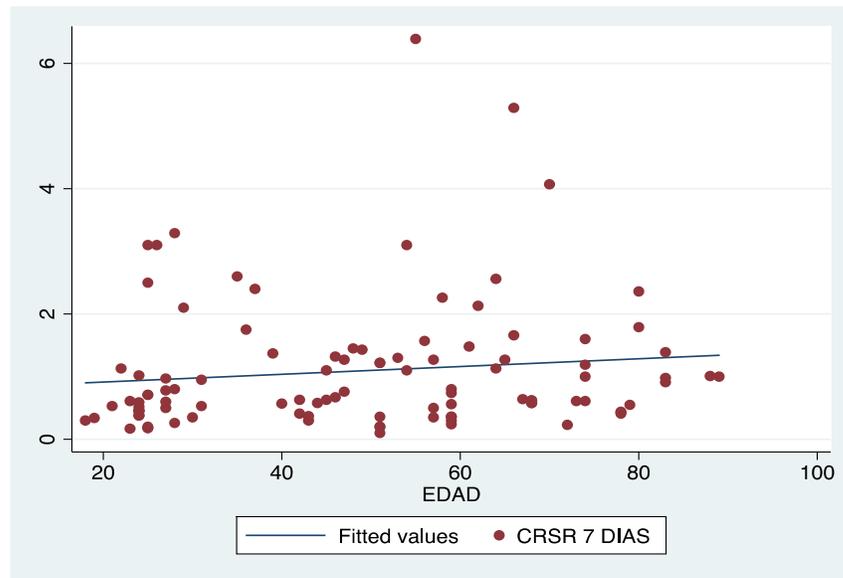
Gráfica 16. Relación de las creatininas medida en los diferentes tiempos y falla renal.



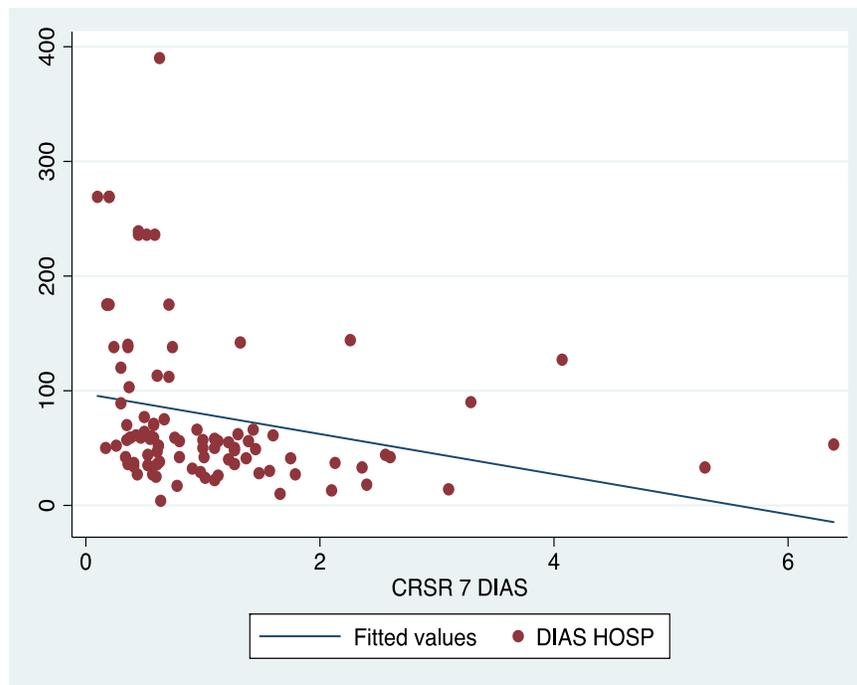
Gráfica 17. Correlación de la creatinina inicial y creatinina a los 7 días.



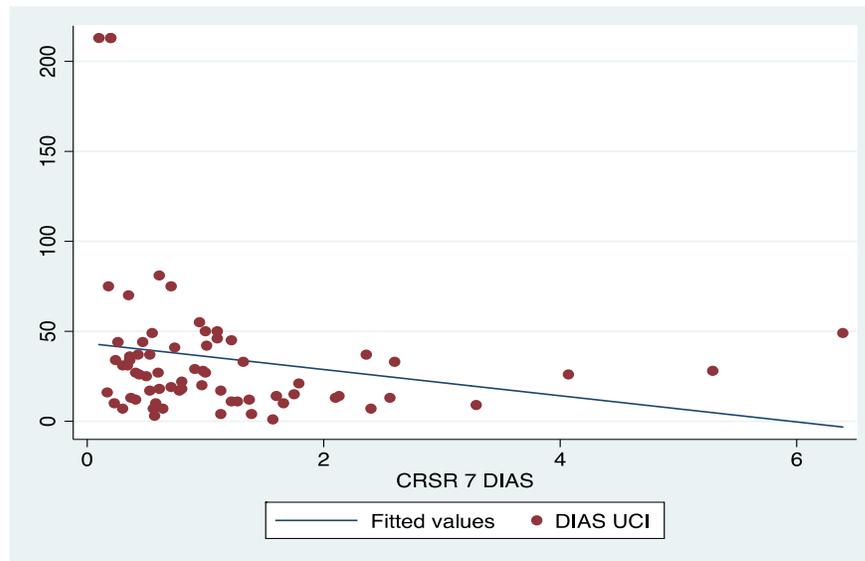
Gráfica 18. Correlación de la edad y creatinina a los 7 días.



Gráfica19. Correlación de creatinina a los 7 días y días de hospitalización.

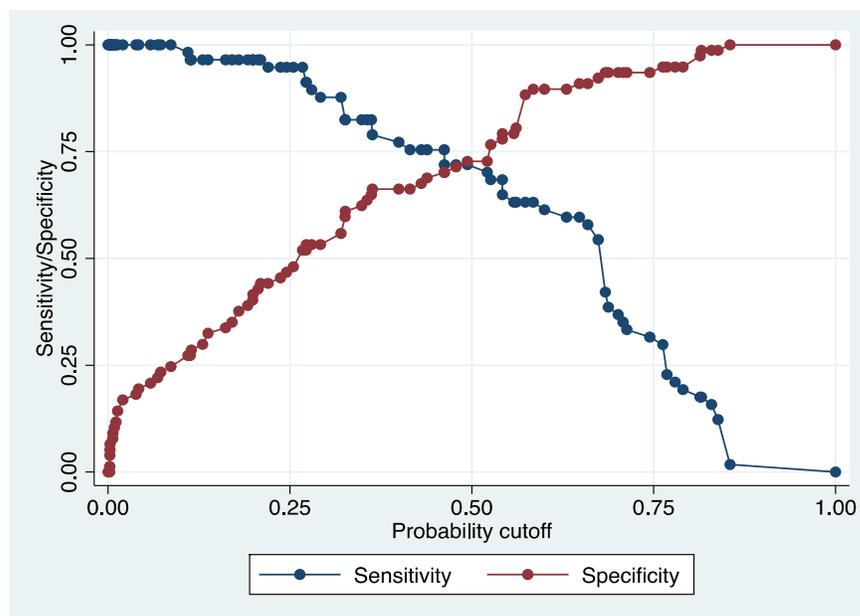


Gráfica 20. Correlación de creatinina a los 7 días y estancia en UCI.

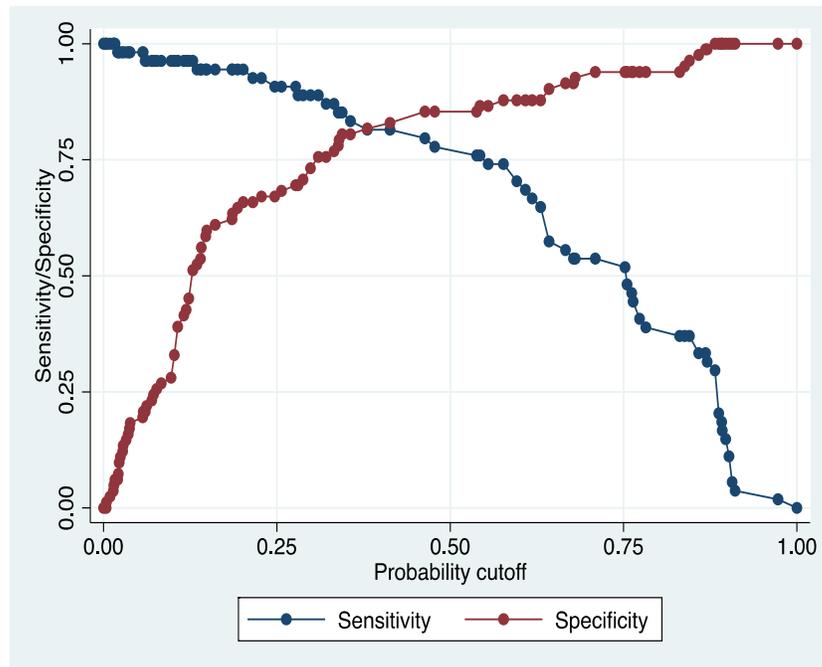


En las Gráficas 21,22 y 23 se aprecia el desempeño del modelo regresión lineal múltiple.

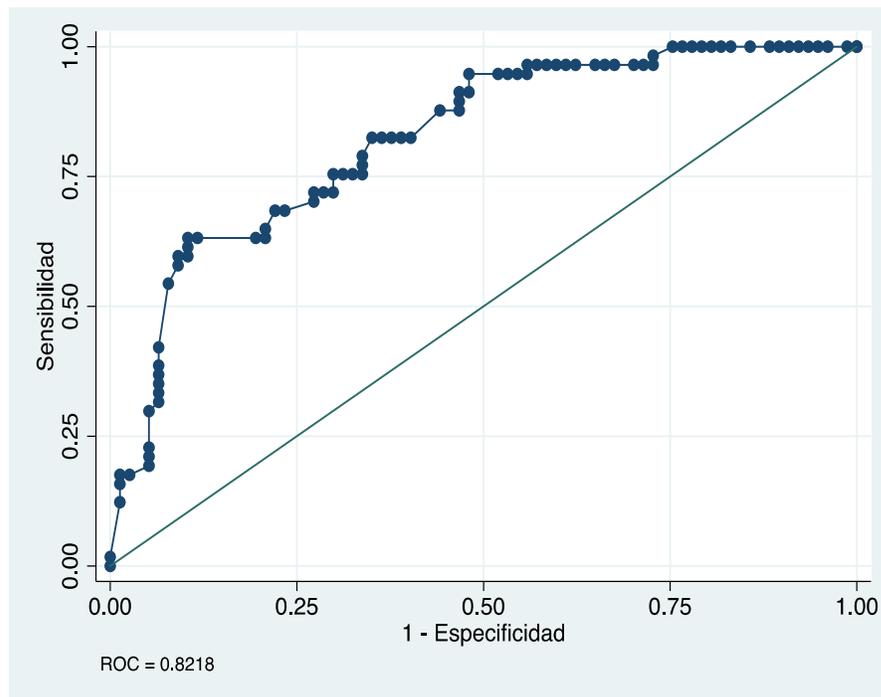
Gráfica 21. Desempeño del modelo de regresión de falla renal.



Gráfica 22. Desempeño del modelo de regresión de mortalidad.



Gráfica 23. Curva ROC del modelo para falla renal.



10. DISCUSIÓN

Este estudio evaluó la severidad de falla renal y mortalidad hospitalaria en aquellos pacientes que son tratados con polimixina B, para las infecciones por gérmenes Gram negativos multidrogoresistentes en nuestra institución; La población estudiada mostró un riesgo incrementado de mortalidad global durante la hospitalización, siendo mucho más alta en el grupo que desarrollo falla renal durante el tratamiento con polimixina B.

Las infecciones por Gram negativos multidrogoresistentes cada vez son más comunes, lo que conduce al uso creciente de la Polimixina. Por otra parte la nefrotoxicidad es una complicación frecuente, multifactorial que puede afectar la sobrevivencia de estos pacientes.

La tasa de nefrotoxicidad observada en nuestro estudio fue del 44%; en comparación con lo encontrado en la literatura que oscila entre 14% y 60% (10,11,12,13,14,15, 31,32,33,34,35,54).

Estudios recientes sugieren que la nefrotoxicidad por Polimixina B no se presenta con la frecuencia y severidad con que fue descrita inicialmente y que el uso de Polimixina B es seguro, y cuenta con una eficacia variable. Acorde a nuestro estudio se puede determinar que las políticas implantadas en la institución HUHMP sobre el uso racional de antibióticos, son importantes para garantizar la seguridad de la administración de la polimixina B, con frecuencia de administración no menor a 12 horas y con dosis inferiores a 200mg/kg día (2.000.000 de UI día) en los pacientes con infecciones por gérmenes gram negativos multidrogoresistentes⁽¹⁶⁾.

Felipe Toun, *et al.*, en su estudio describe que la dosis de polimixina B mayor a 2.000.000UI/día es factor de riesgo para desarrollo de falla renal, diferente en lo encontrado en nuestro estudio ya que se encontraron dosis máximas de 1.500.000UI/día dosificación que es regulada por el servicio de Infectología⁽¹²⁾.

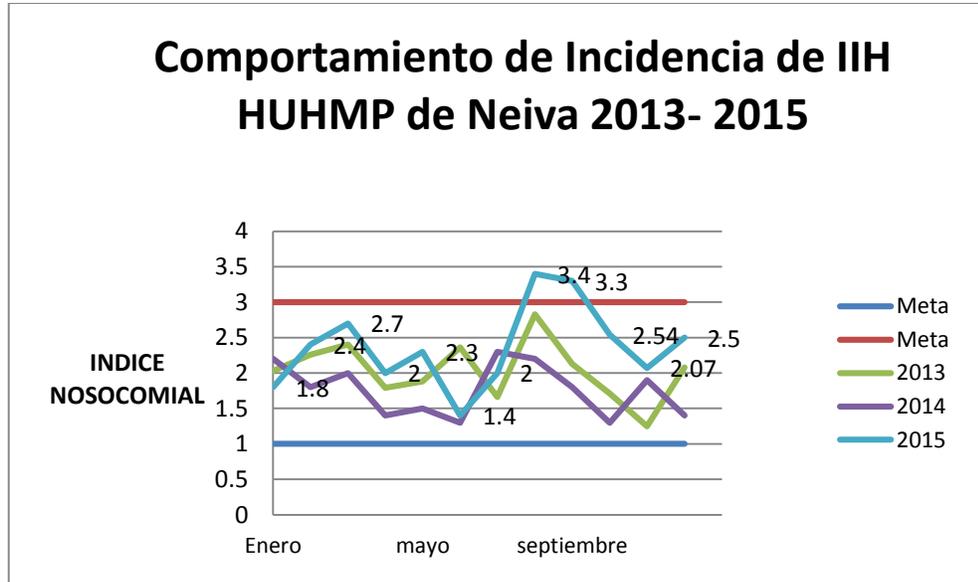
John, *et al.*, en su estudio describen que la nefrotoxicidad fue más baja (14%) comparada con la nuestra y no encontraron asociación entre la dosis diaria de polimixina B con falla renal. Empleando la regresión logística y lineal en nuestro estudio si se encontró dicha asociación con la dosis diaria. Con respecto a la mortalidad global fue del 20%, menor que la de nuestro estudio (39.71%) y en pacientes con falla renal de 57%, por encima de los resultados arrojados en

nuestro estudio (44%). El grupo de pacientes en estudio era de edad más avanzada, con menos comorbilidades y exposición a nefrotóxicos. El género masculino y microorganismos como *P. aeruginosa* y *A. baumannii* fueron los que más predominaron como agentes infecciosos⁽⁵⁴⁾.

Estudios previos demostraron tasas de nefrotoxicidad más elevadas. En estudios más recientes han demostrado tasas de nefrotoxicidad asociada a las polimixinas, siendo más baja para polimixina B (41,8%). Se identificaron factores de riesgo independientes como: dosis diaria, dosis acumulada total y la duración de la terapia; muy similar lo encontrado en nuestro estudio con una tasa de falla renal del 40% y como factores de riesgo independientes la dosis de polimixina B, que aumentó dos veces el riesgo de falla renal, además de la estancia en UCI, uso de vasopresor e IAAS^(62,63). Los días de terapia antibiótica y las dosis acumuladas totales de polimixina B, la edad y alguna comorbilidad presente, no se asociaron significativamente con el desarrollo de falla renal. Adicionalmente se determinó que el cultivo de control y el servicio diferente a la unidad de cuidado intensivo son factores protectores para la prevención de la nefrotoxicidad, en la medida que se orienta la decisión médica hacia el descalonamiento o terminación de la terapia antibiótica.

Maldonado *et al* y Restrepo *et al.*, en sus estudios describen las IAAS, que constituyen el efecto adverso más frecuente durante el cuidado del paciente, como uno de los principales factores de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados; encontrándose una prevalencia de 10.1 a 15.5 por 100 pacientes en los países en desarrollo^(60, 61). El comportamiento de la tasa anual de IAAS en nuestra institución muestra marcada variación, con el mayor registro en el 2015 (Gráfica 24).

Gráfica 24. Tasa IAAS Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva 2013 – 2015.



La mortalidad global intrahospitalaria fue de 39.71%(54 de 139), siendo mayor en aquellos pacientes que presentaron falla renal 58.62 % (34 de 54). La regresión logística final mostró una fuerte asociación de la mortalidad intrahospitalaria con la presencia de choque, que aumentó 15 veces el riesgo para mortalidad y el uso previo a la polimixina B incrementó 6,1 veces el riesgo. De igual manera se demostró la asociación de falla renal con la dosis día mayor a 200 mg /día, mas no se asoció con la mortalidad; similar a lo encontrado en la literatura por Elias, et al.; quienes demostraron la fuerte asociación entre dosis mayor a 200mg/día y el riesgo de nefrotoxicidad y mortalidad ^(33,59).

Oliveira en su publicación reportó una tasa de nefrotoxicidad del 27%, no reportó neurotoxicidad y como factor independiente para mortalidad se encontró la falla renal. Similar lo encontrado en nuestro estudio donde aumentó el riesgo 3,2 veces⁽⁶⁴⁾.

Entre las limitaciones que se presentaron para la realización del estudio, se encontró que en el diseño de casos y controles anidado en una cohorte histórica, de las historias clínicas revisadas se excluyeron más del 50% por datos y paraclínicos incompletos como los niveles séricos de creatinina a los 7 días que faltaron 34 registros; siendo un primer sesgo de información y selección.

En el diseño del instrumento de recolección de variables no se tuvo en cuenta la clasificación de la escala de Charlson, medidas antropométricas como índice de masa corporal (IMC) y peso, paraclínicos como albúmina. Adicionalmente se consideró que la escala de Apache y SOFA determinantes de severidad de la enfermedad, fueron variables importantes no incluidas en nuestro estudio, por las características del diseño.

11. CONCLUSIONES

La prevalencia de nefrotoxicidad asociada a la polimixina B en nuestro estudio fue superior a lo que reporta la literatura norteamericana y muy similar a la brasilera.

Sin embargo no se puede establecer una relación causal entre nefrotoxicidad y la administración de Polimixina B como único desencadenante; porque los pacientes con infecciones severas por bacterias MDR presentan múltiples factores de riesgo para injuria renal (alguna comorbilidad, choque, uso de vasopresor).

La tasa de falla renal encontrada en el estudio se encuentra por encima de la B descrita en la literatura norteamericana y muy similar a la descrita en Brasil.

La dosis diaria de polimixina alta, la creatinina inicial elevada, IAAS, la necesidad de soporte Vasopresor, la presencia de alguna comorbilidad, son factores sumatorios a la severidad de la falla renal del paciente cuando esta se presenta.

La presencia de alguna comorbilidad, la dosis diaria de polimixina B, vasopresor, IAAS y estancia en UCI aumentan el riesgo para nefrotoxicidad.

Según nuestro modelo de regresión lineal múltiple el incremento de la creatinina a los 7 días, esta correlacionado con la dosis diaria de polimixina B, valor de creatinina inicial, IAAS y días de UCI.

El cultivo de control es un factor protector para la prevención de la nefrotoxicidad, en la medida que orienta la decisión médica en el descalonamiento o terminación de la terapia antibiótica.

El control estricto en la prevención de las IAAS disminuye 7 veces el riesgo para desarrollar nefrotoxicidad.

La necesidad de múltiples tratamientos de polimixina B, presencia de choque, presentar alguna comorbilidad y falla renal aumentan el riesgo para la mortalidad.

Como fortalezas de nuestro estudio, se emplearon modelos de predicción matemática para determinar el incremento de los niveles séricos de creatina en diferentes tiempos, se utilizó la escala de AKIN como medida de severidad de la falla renal. Comparado con otros estudios, se incluyó un mayor número de pacientes.

Se requieren estudios adicionales de farmacocinética y farmacodinamia sobre Polimixina B para maximizar la eficacia y disminuir la toxicidad del fármaco.

12. RECOMENDACIONES

Mejorar el proceso de reconocimiento del riesgo de desarrollar nefrotoxicidad en aquellos pacientes que van a recibir manejo con polimixina B, para optimizar su tratamiento e implementar medidas para reducir la frecuencia e impacto de ese evento adverso.

Todo el personal asistencial tiene que cumplir las recomendaciones para prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS), como, higiene de manos, aislamiento hospitalario, limpieza y desinfección, entre otros(recomendación Guía de Manejo de Antibióticos, 2da edición; HUHMP).

Fortalecer el programa de manejo y control de antibióticos de manera interdisciplinaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KARAIKOS Ilias, GIAMARELLOU Helen. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram- negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014;15(10):1351-1370.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013; <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>. Busqueda: Enero 22, 2015.
3. LUNA CarlosM, RODRIGUEZ-NORIEGA Eduardo, BAVESTRELLO Luis, GUZMAN-BLANCO Manuel. Gram-negative infections in adult intensive care units of latinamerica and the Caribbean. *Critical Care Research and Practice.* Volumen 2014, Article ID 480463. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/480463>
4. CORTES JA, LEAL AL, MONTANEZ AM, *et al.* Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 2013;17(3):346-352.
5. VILLA LM, CORTES JA, LEAL AL, MENESES A, MELENDEZ MP, Grebo. [Resistance to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* in Colombian hospitals]. *Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia.* 2013;30(6):605-610.
6. LEAL AL, CORTES JA, ARIAS G, *et al.* [Emergence of resistance to third generation cephalosporins by *Enterobacteriaceae* causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2013;31(5):298-303.
7. RODRIGUEZ EC, SAAVEDRA SY, LEAL AL, *et al.* [The spread of KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in hospitals in Bogota over a three-year period (2008-2010)]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud.* 2014;34 Suppl 1:224-231.
8. LEAL AL, ESLAVA-SCHMALBACH J, ALVAREZ C, BUITRAGO G, MENDEZ M, Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en B. [Endemic tendencies

and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogota, Colombia]. *Revista de salud pública*. 2006;8 Suppl 1:59-70.

9. Guías de manejo Antibiótico Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva Huila; segunda Edición, 2013; ISBN: 978-958-46-5651-3. Pág. 27

10. KAMILIA Abdelraouf. Characterization of Polymyxin B-Induced Nephrotoxicity: Implications for Dosing Regimen Design Antimicrobial Agents and Chemotherapy September 2012; Volume 56 Number 9 Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 4625–4629.

11. JILL A. Nord. Polymyxin B Nephrotoxicity and Efficacy against Nosocomial Infections Caused by Multiresistant Gram-Negative Bacteria. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, Aug. 2003, Vol. 47, No. 8 p. 2659–2662.

12. TUONA Felipe F, RIGATTO Maria H, LOPES Cesar K, KAMEI Leticia K, ROCHA Jaime L, ZAVASCKI Alexander P. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistinmethanesulfonate sodium. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Vol 43 (2014) 349–352

13. RIGATTO Maria H, BEHLE Taina F, FALCI Diego R, FREITAS Thiela, LOPES Natane T, NUNES Maria, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan 20. pii: dku561.

14. DAROWAN S. Higher Incidence of Acute Kidney Injury With Intravenous Colistimethate Sodium Compared With Polymyxin B in Critically Ill Patients at a Tertiary Care Medical Center. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(9):1300–3.

15. CHRISTINE J. KUBIN. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *Journal of Infection* (2012) 65, 80e87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.01.015>

16. FALAGAS MATEO E, KASIAKOU SOFIA K. Toxicidad de la Polimixina: Una revisión de la evidencia antigua y recientes estudios. *Critical Care*, 2006; 10 (1): R27.
17. Guías de manejo Antibiótico HUHMP, segunda Edición, 2013; ISBN: 978-958-46-5651-3, p. 26 a 31
18. TUONA Felipe F, RIGATTO María H, LOPES Cesar K, KAMEI Leticia K, ROCHA Jaime L, ZAVASCKI Alexander. Op, cit.,p.351
19. RIGATTO Maria H, BEHLE Taina F, FALCI Diego R, FREITAS Thiela, LOPES Natane T, NUNES Maria, et al. Op. cit.,p.2
20. ROBILOTTI Elizabeth, DERESINSKI Stan. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *F1000 Prime Reports*. 2014; 6: 80. doi:10.12703/P6-80.
21. KADRI Sameer S, HOHMANN Samuel F, OravEJohn, et al. Tracking colistin-treated patients to monitor the incidence and outcome of carbapenem-resistant gram-negative infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015; 60(1):79-87. DOI: 10.1093/cid/ciu741.
22. POGUE JM, NEELAKANTA A, MYNATT RP, SHARMA S, LEPHART P, KAYE KS. Carbapenem-resistance in gram-negative bacilli and intravenous minocycline: an antimicrobial stewardship approach at the Detroit Medical Center. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59Suppl 6:S388-393.
23. LI J, NATION RL, TURNIDGE JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(9):589-601.
24. NATION Roger L, LI Jian, CARS Otto, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(2): 225-234.

25. FALAGAS Matthew E, KASIAKOU Sofia K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(9):1333-1341.
26. RAFAILIDIS Pedro I, FALAGAS Matthew E. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Current opinion in infectious diseases*. 2014; 27(6):479-483. DOI:10.1097/QCO.000000000000109.
27. TZOUVELEKIS LS, MARKOGIANNAKIS A, PIPERAKI E, SOULI M, DAIKOS GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014; 20(9):862-872.
28. KWA Andrea, KASIAKOU Sofia K, TAM Vincent H, FALAGAS Matthew E. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert review of anti-infective therapy*. 2007; 5(5):811-821.
29. OLIVEIRA Maura S, PRADO Gladys V, COSTA Silvia F, GRINBAUM Renato S, LEVIN Anna S. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2009;65(4):431-434. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.07.018.
30. KADRI Sameer S, HOHMANN Samuel F, OravEJohn, *et al*. Op.cit.,p.80
31. NATION Roger L, LI Jian, CARS Otto, *et al*. Op. cit.,p.3
32. JUSTO Julie A, BOSSO John A. Adverse Reactions Associated with Systemic Polymyxin Therapy. *Pharmacotherapy*. 2014. doi: 10.1002/phar.1493
33. NATION RL, VELKOV T, LI J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(1):88-94.
34. AKAJAGBOR DS, WILSON SL, SHERE-WOLFE KD, DAKUM P, CHARURAT ME, GILLIAM BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous

colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(9):1300-1303.

35. ELIAS LAURA S, KONZEN DANIELE, KREBS JULIANA M, ZAVASCKI ALEXANDRE P. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(10):2231-2237. doi:10.1093/jac/dkq285

36. CHEN LUKE F, KAYE DONALD. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. *Infectious disease clinics of North America*. 2009;23(4):1053-1075. doi:10.1016/j.idc.2009.06.004.

37. NATION RL, VELKOV T, LI J. Op.cit., p.29

38. Nation RL, Li J, Cars O. Op. cit.,p.3

39. KADRI Sameer S, HOHMANN Samuel F, ORAV E John, *et al*. Op.cit., p. 84

40. OLIVEIRA Maura S, PRADO Gladys V, COSTA Silvia F, GRINBAUM Renato S, LEVIN Anna S. Op. cit.,p.433

41. KASSAMALI Zahra, ROTSCHAFER John C, JONES Randall N, PRINCE Randall A, and DANZIGER Larry H. Polymyxins: wisdom does not always come with age. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013; 57(6):877-883. DOI: 10.1093/cid/cit367.

42. VELKOV Tony, ROBERTS Kade D, NATION Roger L, THOMPSON Philip E, LI Jian. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future microbiology*. 2013;8(6):711-724. doi:10.2217/fmb.13.39.

43. ELIAS Laura S, KONZEN Daniele, KREBS Juliana M, ZAVASCKI Alexandre P. Op Cit.,p:2233

44. FALAGAS MATEO E, KASIAKOU SOFIA K. Toxicidad de la Polimixina: Una revisión de la evidencia antigua y recientes estudios. *Critical Care*, 2006, Op.cit.,p.1
45. SAVAZSCKI AP, Goldani LZ, Li J, et al. Polimixin b for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J AntimicrobChemother* 2007; 60: 1206- 15.
46. FALAGAS MATEO E, KASIAKOU SOFIA K. Op. cit., p.2
47. PHILLIP J. BERGEN, CORNELIA B. LANDERSDORFER, JING ZHANG, MIAO ZHAO, HEE JI LEE¹, ROGER L. NATION¹, AND JIAN LI Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? p. 2
48. SAVAZSCKI AP, Goldani LZ, Li J, Op. cit., p.1206
49. LI J, RAUNER CR, NATION R¹, *et al.* heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* antimicrob Agents Chemother 2006; 50;2946-50
50. SAVAZSCKI AP, GOLDANI LZ, GAO G, et al Pharmacokinetics of intravenous polymyxin b in critically ill patients. *Clin infect Dis* 2008; 47; 1298-304.
51. RATJEN F, RIETSCHER E, KASEL D, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrobial chemother* 2006;57,306-11.
52. BERGEN, PJ, LI J, NATION RL, et al. Comparison of once-, twice –and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamics model. *J AntimicrobChemother* 2008;61;636-42.
53. PHILLIP J. BERGEN, CORNELIA B. LANDERSDORFER, JING ZHANG, MIAO ZHAO, HEE JI LEE¹, ROGER L. NATION¹, AND JIAN LI. Op. cit., p.4

54. BERINGER P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *CurropinPulm med* 2001;7;434-40.
55. OURDERKIRK JP, NORD JA, TURETT GS, et al. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram negative bacteria. *Antimicrob agents Chemother* 2003;47:2659-62.
56. MEHRAD Borna, et al. Antimicrobial Resistance in Hospital-Acquired Gram-Negative Bacterial Infections, *CHEST* 2015; 147(5): 1413 – 1421 .
57. SHAWN Vasoo, MBBS, MRCP; JASON N. BARRETO, PharmD; and PRITISH K. TOSH, MD, et al. Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance: An Update for the Practicing Clinician. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(3):395-403.
58. BORNA Mehrad , MBBS ; NINA M. CLARK , MD ; GEORGE G. Zhanel , PhD ; and Joseph P. Lynch III , MD, FCCP, . *Op. cit.*, p. 1416.
59. RIGATTO MH, BEHLE TF, FALCI DR, FREITAS T, LOPES NT, NUNES M, *et al.* Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2015 May;70(5):1552-7. doi: 10.1093/jac/dku561.
60. MALDONADO LIZARAZO NA, LUNA VILLAMILB MA, LOPERA VELÁSQUEZC V, ROBLEDO J, ROBLEDO RESTREPO CG. Caracterización de los programas de prevención y control de infecciones en instituciones hospitalarias de Medellín - Colombia, 2011. *Infectio.* 2013;17(3):136–145.
61. RESTREPO AV, VALDERRAMA MP, CORREA AL, MAZO LM, GONZÁLEZ NE Y JAIMES F Implementación de la estrategia "Atención Limpia es Atención Segura" en un hospital de tercer nivel en Medellín, Colombia. *Rev. chil. infectol.* vol.31 no.3 Santiago jun. 2014. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000300005>.
62. OUDERKIRK JP, NORD JA, TURETT GS, KISLAK JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Aug;47(8):2659-62.

63. AKAJAGBOR DS, WILSON SL, SHERE-WOLFE KD, DAKUM P, CHARURAT ME, GILLIAMBL Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis.* 2013 Nov;57(9):1300-3. doi: 10.1093/cid/cit453.

64. RS, LEVIN AS. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Dec;65(4):431-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.07.018.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento de recolección de datos.

ORD	ID	INGRESO	EDAD	SEXO	SGSSS	SUBSIDIADO	COMORBILIDAD	EPOC	ICC	ERC	DM	TGI	NEURO	CANCER	VIH-SIDA	DIAS HOSP	UCI
-----	----	---------	------	------	-------	------------	--------------	------	-----	-----	----	-----	-------	--------	----------	-----------	-----

AMINOGLUCOSIDO	VANCOMICINA	ANFOTERICINA	CONTRASTE IV	DIPIRONA	VASOPRESOR	CHOQUE	POLI PREV	DIAS AB	DOSIS DIARIA	DOSIS TOTAL
----------------	-------------	--------------	--------------	----------	------------	--------	-----------	---------	--------------	-------------

DIAS UCI	LUGAR INFECCION	MO	IAAS	CULTIVO CONTROL	PENICILINA	CEFALOSPORINA	CARBAPENEMICO	QUINOLONA	GICILCICLINA	MACROLIDO
----------	-----------------	----	------	-----------------	------------	---------------	---------------	-----------	--------------	-----------

DOSIS DIARIA (MILLONES UND)	DOSIS TOTAL (MILLONES UND)	NEUROTOXICIDAD	REACCIONES CUTANEAS	FLEBITIS	CRSR INICIAL	CRSR 7 DIAS	CRSR FINAL TTO	CRSR EGRESO	UCI TEMPRANA	HD TEMPRANA
-----------------------------	----------------------------	----------------	---------------------	----------	--------------	-------------	----------------	-------------	--------------	-------------

HD	AKIN	FR AKIN	FR1	MUERTE
----	------	---------	-----	--------

