

## ■ ARTÍCULO ORIGINAL

### Prevalencia de injuria renal aguda en pacientes tratados con colistina

### Prevalence of acute renal injury in patients treated with colistin

Liz Paola Martínez Gómez<sup>1</sup>, Edgar Ortega Filártiga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Itapúa. Facultad de Medicina. Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay

<sup>2</sup>Centro Médico Nacional. Hospital Nacional. Dpto. de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

#### RESUMEN

**Introducción:** la colistina es un antibiótico eficaz para tratar infecciones causadas por bacterias Gram negativas multirresistentes pero tiende a producir injuria renal aguda.

**Objetivos:** determinar la frecuencia de injuria renal aguda en pacientes adultos tratados con colistina e identificar la presencia de afecciones comórbidas asociadas.

**Metodología:** estudio observacional retrospectivo de pacientes tratados con colistina en el Hospital Nacional, Paraguay, en 2016-2017.

**Resultados:** se estudiaron 80 pacientes, siendo 64% del sexo masculino. La edad media fue 50±17 años. La prevalencia de injuria renal aguda fue 70%. Según los criterios RIFLE hubo lesión en 45% de los casos, riesgo de lesión en 25% y no riesgo/no lesión en 30%. Las afecciones comórbidas más frecuentes fueron la hipertensión arterial (61%) y diabetes mellitus (31%). El germen aislado con mayor frecuencia fue *Acinetobacter baumannii* (57%), *Pseudomonas aeruginosa* (24%) y *Klebsiella pneumoniae* (19%). Los antibióticos más utilizados en forma combinada con la colistina fueron la vancomicina (46%) y los carbapenémicos (43%).

**Conclusiones:** la prevalencia de injuria renal aguda fue 70%. Según los criterios RIFLE predominó la lesión. Las afecciones comórbidas más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

**Palabras claves:** colistina, antibacterianos, infecciones por bacterias Gram negativas

#### ABSTRACT

**Introduction:** Colistin is an effective antibiotic to treat infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria but tends to produce acute renal injury.

**Objectives:** To determine the frequency of acute renal injury in adult patients treated with colistin and to identify the presence of associated comorbid conditions.

**Methodology:** Retrospective observational study of patients treated with colistin in the National Hospital, Paraguay in 2016-2017.

**Results:** Eighty patients were studied and 64% of them were male. The mean age was 50±17 years. The prevalence of acute renal injury was 70%. According to the RIFLE criteria there was an injury in

---

#### **Autor correspondiente:**

Dra. Liz Paola Martínez Gómez

Dirección: Itauguá, Paraguay

Teléfono: +595.971167574

Correo electrónico: martinez\_liz34@hotmail.com

---

**Artículo recibido:** 15 enero 2018 **Artículo aceptado:** 30 julio 2018

45% of the cases, risk of injury in 25% and no risk/no injury in 30%. The most common comorbid conditions were hypertension (61%) and diabetes mellitus (31%). The most frequently isolated germs were *Acinetobacter baumannii* (57%), *Pseudomonas aeruginosa* (24%) and *Klebsiella pneumoniae* (19%). The most commonly used antibiotics in combination with colistin were vancomycin (46%) and carbapenems (43%).

**Conclusions:** The prevalence of acute renal injury was 70%. According to the RIFLE criteria, the injury predominated. The most common comorbid conditions were hypertension and diabetes mellitus.

**Keywords:** colistin, antibacterials, infections by Gram negative bacteria

## INTRODUCCIÓN

Las polimixinas constituyen un grupo de antimicrobianos antiguos activos contra varias bacterias Gram negativas. Fueron descubiertas en 1947. Están disponibles para su uso terapéutico desde hace más de 50 años<sup>(1)</sup>. Constituyen un grupo de 5 sustancias íntimamente relacionadas que recibieron el nombre de polimixinas A, B, C, D y E. Sólo las polimixinas B y E han sido utilizadas clínicamente<sup>(2-4)</sup>. Es producido por el *Bacillus polymyxa subspecies colistinus*<sup>(5,6)</sup>.

Entre los gérmenes sensibles destacan los bacilos Gram negativos no fermentadores como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Están caracterizados por su perfil de multirresistencia y a veces de panresistencia antibiótica. No son activas contra bacterias Gram positivas y hongos<sup>(7,8)</sup>.

Las bacterias Gram negativas extensamente resistentes a los antibióticos son una importante preocupación de salud pública en todo el mundo y representan un reto para la terapia antimicrobiana actual. La mayor incidencia de dichas bacterias ha surgido como uno de los graves problemas a los que se enfrentan los médicos a nivel mundial<sup>(9)</sup>. La actividad bactericida de esta clase de antibióticos se mantuvo inalterada desde su introducción a pesar de haber sido observada alguna resistencia y existir relatos de asociación de antibióticos para potencializar su efecto bactericida<sup>(10-12)</sup>.

La utilización de la colistina se había suspendido en la década de 1980 debido a la elevada incidencia de nefrotoxicidad y neurotoxicidad durante aproximadamente 30 años<sup>(13,14)</sup>. A pesar de la preocupación por su toxicidad, la colistina se convirtió en un agente terapéutico importante en varios centros médicos y ha resurgido como agente de último recurso para tratar infecciones causadas por estos gérmenes, pero a pesar del tratamiento con estos fármacos, la mortalidad es generalmente alta<sup>(15,16)</sup>.

En un estudio prospectivo que incluyó a 200 pacientes con infección microbiológicamente documentada, la mortalidad del grupo tratado con colistina (39%) fue superior a la del grupo no tratado con colistina (28,8%)<sup>(17)</sup>.

A pesar de ello, se considera que la utilidad de la colistina como terapia de rescate frente a microorganismos multirresistentes es incuestionable principalmente en pacientes críticos, inmunodeprimidos y trasplantados<sup>(18)</sup>. La literatura médica sobre la efectividad de la colistina como droga de elección para las infecciones causadas por dichos microorganismos es unánime<sup>(19)</sup>.

Un informe actualizado sobre el desarrollo de nuevos antimicrobianos realizado por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) indicó que ningún nuevo antibiótico contra las bacterias Gram negativas multirresistentes ha alcanzado la etapa avanzada de desarrollo de fármacos en los últimos 10 años<sup>(20)</sup>. Existen dos presentaciones comerciales de colistina: sulfato de colistina para uso tópico y oral, y colistimetato sódico (CMS) para administración parenteral o inhalada<sup>(21)</sup>.

Los mecanismos de toxicidad renal inducida por colistina son desconocidos y siguen siendo un tema de debate. Algunos informes muestran un riesgo 4 veces mayor de nefrotoxicidad en pacientes que reciben colistina durante más de 14 días, lo que sugiere que la toxicidad está relacionada con la dosis total y la duración de la terapia. La nefrotoxicidad no parece estar relacionada con la dosis diaria (mg/kg/día), sino más bien con la dosis total acumulada<sup>(22-24)</sup>. La colistina se acumula en la región cortical del riñón especialmente en las células del túbulo proximal donde los transportadores tubulares reabsorben más de la droga<sup>(25-27)</sup>. El estrés oxidativo, la apoptosis y alteraciones en los niveles de óxido nítrico sintetasa también podrían jugar un rol importante en la nefrotoxicidad inducida por colistina<sup>(28)</sup>.

La injuria renal aguda representa un problema clínico importante, especialmente en los cuidados intensivos. Se ha demostrado en múltiples estudios como un factor de riesgo independiente para mortalidad, incluso después del ajuste por la demografía, la gravedad de la enfermedad y otros factores relevantes<sup>(29)</sup>.

Para evaluar la nefrotoxicidad se utilizan los criterios RIFLE. Las variables que la integran (del acrónimo *Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease*) son: riesgo, lesión, fracaso, pérdida y enfermedad renal terminal<sup>(30)</sup>.

Los criterios RIFLE se han desarrollado para estandarizar el diagnóstico de injuria renal aguda. Es un instrumento de clasificación que unifica los criterios clásicos de injuria renal aguda facilitando la estratificación de los enfermos. RIFLE utiliza dos criterios: cambios en la creatinina sérica o tasa de filtración glomerular (TFG) desde un valor basal, y las tasas de flujo de orina por peso corporal durante un período de tiempo especificado. Una de las características principales de la clasificación es que cuenta con tres niveles de gravedad de lesión renal aguda con respecto al nivel de creatinina, el gasto urinario o ambos<sup>(31)</sup>:

- *Risk* (riesgo): Incremento en la creatinina sérica de 1.5 veces o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor de 25% con un gasto urinario menor a 5 mL/kg/h por 6 horas.
- *Injury* (lesión): Incremento de la creatinina sérica de 2 veces en valor basal o una disminución en el índice de filtración glomerular mayor de 50% con un gasto urinario menor de 5 mL/kg/h por 12 horas.
- *Failure* (falla): Incremento de 3 veces el valor basal de la creatinina sérica o una disminución de más de 75% en el índice de filtración glomerular o una creatinina sérica mayor a 4 mg/dL con un gasto urinario menor de 3 mL/kg/h sostenido por 24 h o anuria por 12 h. La definición de falla renal crónica agudizada cae en esta clasificación.
- *Loss* (pérdida): se considera falla renal aguda persistente por más de 4 semanas.
- *End stage kidney disease* (enfermedad renal terminal) es la falla renal sostenida por más de 3 meses.

El valor pronóstico de la clasificación RIFLE ha sido validado a través de grandes estudios de cohorte, de gran heterogeneidad, en donde se ha confirmado su correlación con la mortalidad de una manera estadísticamente significativa, mostrando ser una importante herramienta pronóstica<sup>(32)</sup>.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la frecuencia de injuria renal aguda en pacientes adultos tratados con colistina del Hospital Nacional de Itauguá e identificar la presencia de afecciones comórbidas específicas asociadas a la injuria renal aguda.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño metodológico:** observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal

**Población de estudio:** pacientes mayores de 18 años, tratados con colistina, internados en el Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) en 2016-2017.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes que reciben colistina por vía intravenosa durante al menos 48 horas.
- Contar con aislamiento bacteriano y sensibilidad antimicrobiana

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o terapia de reemplazo renal requerida antes del inicio de la colistina.
- Pacientes con clearance de creatinina  $\leq 10$  mL/min.
- Ausencia de evaluación de seguimiento de la creatinina sérica.

**Muestreo:** no probabilístico, de casos consecutivos.

**Variables:**

- Demográficas: edad, sexo, peso
- Clínicas: diabetes mellitus, hipertensión arterial, urea, creatinina, germen aislado, criterios de RIFLE.

**Reclutamiento:** se recurrió inicialmente a los registros de infecciones asentados en el libro de actas del Servicio de Bacteriología del Dpto. de Laboratorio del Hospital Nacional. Posteriormente se extrajeron los datos de los expedientes clínicos obrantes en archivo.

**Gestión de datos:** las variables fueron registradas en planilla electrónica y sometidas a estadística descriptiva con el programa informático *Epi Info 7<sup>TM</sup>*. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes y las cuantitativas en medias  $\pm$  desvío estándar.

**Tamaño muestral:** muestreo por conveniencia

**Aspectos éticos:** no existen conflictos de interés. Se respetó la confidencialidad de los datos personales. El protocolo fue evaluado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa.

## RESULTADOS

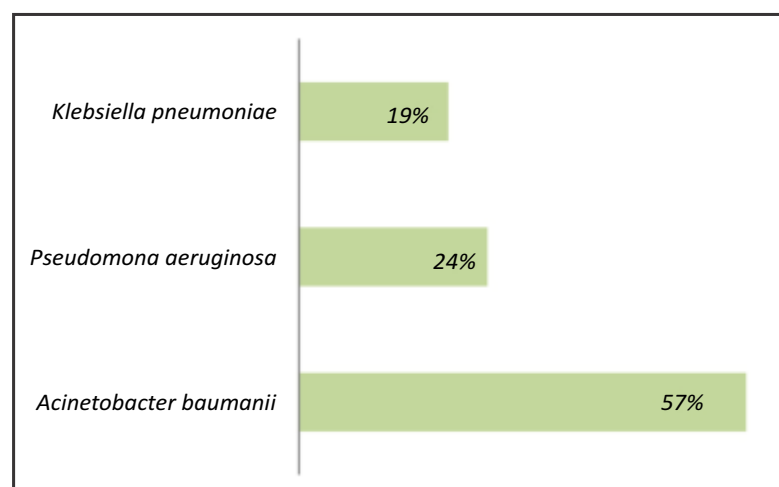
Se estudiaron 80 pacientes, siendo 64% del sexo masculino. La edad media fue  $50 \pm 17$  años (rango 18-89 años).

La prevalencia de injuria renal aguda fue 70%. Según los criterios de RIFLE hubo lesión en 45%, riesgo de lesión en 25% y no riesgo/no lesión en 30%.

Entre las afecciones comórbidas predominó la hipertensión arterial (61%) seguida de la diabetes mellitus (31%).

Entre los gérmenes sensibles destaca *Acinetobacter baumannii* (gráfico 1).

**Gráfico 1.** Frecuencia de gérmenes sensibles a colistina (n 80)



Entre los antibióticos más utilizados en forma combinada predominó la vancomicina (tabla 1).

**Tabla 1.** Antibióticos utilizados en forma combinada con colistina (n 80)

Antibiótico	Frecuencia	Porcentaje
Vancomicina	37	46 %
Carbapenem	34	43%
Tigeciclina	5	6 %
Piperacilina	2	3%
Ceftazidima	1	1%
Clindamicina	1	1%

## DISCUSIÓN

El tratamiento con colistina debe suspenderse si aparecen signos de nefrotoxicidad y otras drogas potencialmente nefrotóxicas deben ser evitadas.

Datos experimentales y estudios clínicos de los efectos protectores de los agentes antioxidantes son controvertidos. Se demostró que el ácido ascórbico tiene un papel protector si se administra posteriormente al uso de altas dosis de colistina en un estudio observacional<sup>(33)</sup>.

Una de las pocas alternativas en el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes es la colistina, a pesar de su uso clínico desde hace más de 50 años. No existen recomendaciones definitivas con respecto a la manera más eficaz y menos tóxica para su empleo. Varios autores investigaron sus efectos adversos, particularmente la nefrotoxicidad<sup>(34)</sup>.

En nuestro estudio hemos utilizado los criterios RIFLE para evaluar la nefrotoxicidad; encontramos riesgo en el 25% y lesión en el 45% de los pacientes estudiados; sin embargo, en otros estudios realizados se reportó riesgo en el 24% y lesión en el 15% de los pacientes incluidos en el estudio; es decir, un menor porcentaje de lesión comparado a nuestro estudio<sup>(35)</sup>.

La incidencia global de IRA asociado al uso de colistina informada en diferentes estudios es muy variable<sup>(36)</sup>. La observada en nuestro estudio está dentro de las más elevadas con una incidencia de 70% comparado con estudios de otros países como Italia en donde se observó una incidencia del 44,3%<sup>(37)</sup>. En un estudio realizado en Brasil se demostró una incidencia de 38,3%<sup>(35)</sup>. En Taiwán el 14% experimentaron nefrotoxicidad después del tratamiento con colistina<sup>(38)</sup>. En Estados Unidos hallaron una incidencia de 45%.<sup>39</sup> En Corea del Sur descubrieron una incidencia de 31,9%<sup>(40)</sup>. Esto podría deberse a la escasa utilización de las recomendaciones de dosificación de CMS en pacientes críticos<sup>(41)</sup>. Estos hallazgos sugieren una evaluación adicional de la dosificación correcta del CMS, al igual que con dosis diarias de colistimetato aprobado para uso clínico, de igual manera más del 50% de los pacientes pueden experimentar daño renal agudo<sup>(42,43)</sup>.

Actualmente hay una preponderancia del sexo masculino en casos de IRA<sup>(44)</sup>. En nuestro estudio también predominó el sexo masculino.

Entre los factores que juegan un papel crucial en la afectación de la función renal tenemos la edad<sup>(45)</sup>. A mayor edad mayor riesgo de desarrollo de afectación renal. Entre las afecciones comórbidas, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son clasificados como grupo de riesgo para el desarrollo de IRA. En nuestro estudio la edad media fue 50,6±17,2 años (rango 18-89 años) comparado con otro estudio donde se observa una media de 57 años (rango 40 a 69 años)<sup>(46)</sup>. En otro estudio la edad promedio fue mayor 62,8±13,7 años<sup>(35)</sup>. En cuanto a las afecciones comórbidas

estudiadas se encuentra a la hipertensión arterial. El 61% de la población estudiada presentaba dicha afectación. Respecto a la diabetes mellitus, se encontró que la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio no se conocían diabéticos, al igual que otro estudio realizado en Italia<sup>(47)</sup>.

El germen aislado con mayor frecuencia fue *Acinetobacter baumannii* en un 57% de los casos al igual que en otros estudios<sup>(47)</sup>. Dicha prevalencia se debe a que este microorganismo es un importante patógeno capaz de producir infecciones nosocomiales severas en pacientes hospitalizados en todo el mundo por lo que para prevenir o minimizar potenciales brotes es esencial el cumplimiento de las medidas de óptimo control de infecciones.

En nuestro estudio se encontró que entre los antibióticos más utilizados en forma combinada con la colistina predomina la vancomicina, a diferencia de otros estudios que han demostrado una actividad sinérgica de colistina con rifampicina, ceftazidima, y con carbapenémicos<sup>(48)</sup>.

En conclusión, la prevalencia de injuria renal aguda fue elevada. Según los criterios RIFLE predominó la lesión renal. Las afecciones comórbidas más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coria Lorenzo JJ, Morayta Ramírez A, Gutiérrez Muñoz Y. Polimixinas en la era de la multidrogresistencia. Rev enferm infecc pediatr. 2011; 25(98):66-70.
2. Kaye KS, Pogue JM, Kaye D. Polymyxins (Polymyxin B and Colistin). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, edited. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier 2015. p. 263-77.
3. Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an old class of antibiotics. Future Microbiol. 2013; 8(6):711-24.
4. Vaara M. Novel derivatives of polymyxins. J Antimicrob Chemother. 2013;68(6):1213-9.
5. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimization of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. Lancet Infect Dis. 2015;15(2):225-34.
6. Boisson M, Gregoire N, Couet W, Mimoz O. Colistin in critically ill patients. Minerva Anesthesiol. 2013; 79(2):200-8.
7. Fraimow H, Nahra R. Resistant gram-negative infections. Crit Care Clin. 2013; 29(4):895-21.
8. Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J, Nation RL. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(3):1117-24.
9. Gray JW, Mahida N. How do you solve a problem like multidrug-resistant Gram-negative bacteria? J Hosp Infect. 2016;92(1):1-2.
10. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. J Antimicrob Chemother. 2007; 60:78-82.
11. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. BMC Infect Dis. 2005; 8:24.
12. Caldeira Mendes CA, Burdmann EA. Polimixinas - revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. Rev Assoc Med Bras 2009; 55(6):752-9

13. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1:14.
14. Fica A, Céspedes J I, Gompertz M, Jalon M, Sakurada A, Sáez E. Colistín en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos pan-resistentes. *Rev Chil Infect.* 2007; 24(5):360-7.
15. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese?. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(1):88-94.
16. Phe K, Lee Y, McDanel PM, Prasad N, Yin T, Figueroa DA, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(5):2740-6.
17. Paul M, Bishara J, Levkovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65:1019-27.
18. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect.* 2008; 56(3):185-90.
19. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A 3rd, Forrest A, Bulitta JB, Tsuji BT. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy*, 2010;30:1279-91.
20. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(1):1-12.
21. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27:178-88.
22. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(1):18-29.
23. Zaidi ST, Al Omran S, Al Aithan AS, Al Sultan M. Efficacy and safety of low-dose colistin in the treatment for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Jun;39(3):272-6.
24. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1:30.
25. Nilsson A, Goodwin RJ, Swales JG, Gallagher R, Shankaran H, Sathe A, et al. Investigating nephrotoxicity of polymyxin derivatives by mapping renal distribution using mass spectrometry imaging. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(9):1823-30.
26. Yun B, Azad MA, Wang J, Nation RL, Thompson PE, Roberts KD, Velkov T, Li J. Imaging the distribution of polymyxins in the kidney. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(3):827-29.
27. Suzuki T, Yamaguchi H, Ogura J, et al. Megalin contributes to kidney accumulation and nephrotoxicity of colistin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6319-6324.
28. Dai C, Li J, Tang S, Kobayashi M, Yamada T, Iseki K. Colistin-induced nephrotoxicity in mice involves the mitochondrial, death receptor, and endoplasmic reticulum pathways. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):4075-85.
29. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification and results of acute renal injury. *Contrib Nephrol.* 2007; 156:32-8.
30. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2008;109:c182-7.
31. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill Patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3): R73.
32. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, Antunes F, Prata MM. Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care* 2007;11(2):408.
33. Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, Nation RL, Li J, Thamlikitkul V. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3224-32.
34. Ordoeí Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin*

Pharmacol. 2015 Jul;71(7):801-10.

35. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, et al. Multicenter prospective cohort study of renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(4):2443-9.
36. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol.* 2011; 77(11):1072-83.
37. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: A step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(12): 1771-7.
38. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulfonate) for severe multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(3):297-300.
39. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(12):1724-8.
40. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors for colistin-induced nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(5): 434-8.
41. Ortega-García MP, Abril-López de Medrano V, Gimeno Cardona C. Changes in the dosing of colistimethate sodium in critically ill patients. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29(1):53-4.
42. Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2015. 14(11):1687-701.
43. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of polymyxins: Is there any difference between colistimethate and polymyxin B?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(3):pii e02319-16.
44. Schneider AG, Uchino S, Bellomo R. Severe acute kidney injury not treated with renal replacement therapy: characteristics and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Mar;27(3):947-52.
45. 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. *Clin Infect Dis.* 2013; 57:1300-3.
46. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2013;17(4):R174.
47. Durante-Mangoni E, Andini R, Signoriello S, Cavezza G, Murino P, Buono S, et al. Acute kidney injury during colistin therapy: a prospective study in patients with extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Dec;22(12):984-989.
48. Zavascki AP, Li J, Nation RL, Superti SV, Barth AL, Lutz L, et al. Stable polymyxin B susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. despite persistent recovery of these organisms from respiratory secretions of patients with ventilator-associated pneumonia treated with this drug. *J Clin Microbiol.* 2009;47(9):3064-5.