



Original

Cristian Rosas Espinoza¹
José Manuel Caro Teller¹
Guillermo Maestro de la
Calle²
María Arrieta Loitegui¹
José Miguel Ferrari Piquero¹

Incidencia de nefrotoxicidad inducida por colistina intravenosa en pacientes hospitalizados

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario 12 de Octubre.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Article history

Received: 26 July 2020; Revision Requested: 21 August 2020; Revision Received: 21 September 2020; Accepted: 19 October 2020; Published: 19 November 2020

RESUMEN

Objetivos. El incremento de infecciones por bacterias multirresistentes ha obligado a retomar el uso de colistina, antibiótico con nefrotoxicidad conocida. El objetivo del estudio es determinar la incidencia de nefrotoxicidad por colistina en la actualidad.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico que recoge los pacientes hospitalizados en tratamiento con colistina intravenosa durante los años 2018-2019. Se excluyeron los pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos. Se definió la nefrotoxicidad según la escala RIFLE. Las variables para determinarla fueron creatinina sérica (Cr_s) y filtrado glomerular (FG). Las variables analizadas fueron: edad, sexo, duración de tratamiento, dosis de carga y acumulada, tratamiento empírico/dirigido, enfermedad renal crónica, uso de contrastes intravenosos y fármacos nefrotóxicos concomitantes.

Resultados. Se incluyeron 90 pacientes (60% hombres), con una media de edad de 58,2±18,1 años. La media de duración de tratamiento fue de 9±8,3 días, con una media de dosis acumulada de 69,8±71MU. No hubo diferencias entre Cr_s y FG al inicio y final del tratamiento. La incidencia de nefrotoxicidad fue de 1,73 casos/100 días de tratamiento (prevalencia del 15,56%).

Conclusión. La nefrotoxicidad por colistina presenta una incidencia importante, sin desarrollar cuadros graves.

Palabras clave: Colistina, toxicidad farmacológica, factores de riesgo.

Correspondencia:
Cristian Rosas Espinoza.
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario 12 de Octubre.
E-mail: cristian.rosas.espinoza@gmail.com

Incidence of intravenous colistin nephrotoxicity in hospitalized patients

ABSTRACT

Objectives. The increase in infections with multidrug resistant bacteria has forced to return to the use of colistin, antibiotic with known nephrotoxicity. The aim of the study is to determine the incidence of colistin nephrotoxicity nowadays.

Material and methods. Retrospective-observational-unicentric study was collected hospitalized patients in intravenous colistin treatment during the years 2018-2019. Nephrotoxicity was defined according to the RIFLE scale. The variables to determine it were serum creatinine (sCr) and glomerular filtration (GF). The variables analyzed were age, sex, treatment duration, loading and cumulative dose, empirical/targeted treatment, chronic kidney disease, concomitant use of intravenous contrast and nephrotoxic drugs.

Results. A total of 90 patients (60% men) were included, with an average age of 58.2±18.1 years. The mean duration of treatment was 9±8.3 days, with an average cumulative dose of 69.8±71MU. There were no differences between sCr and GF at the beginning and end of treatment. The incidence of nephrotoxicity was 1.73 cases/100 days of treatment (prevalence of 15.56%).

Conclusions. Colistin nephrotoxicity has an important incidence, without developing severe illness.

Keywords: colistin, drug toxicity, risk factors.

INTRODUCCIÓN

Colistina es un antibiótico de la familia de las polimixinas. Presenta actividad contra bacilos gramnegativos (BGN), siendo de especial utilidad en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente. Una de sus principales limitaciones es la toxicidad renal, posiblemente mediada por

su acumulación intracelular, en las mitocondrias de las células renales [1]. Este hecho, junto con la aparición de otras alternativas antibióticas más seguras en la época, hicieron que colistina dejara de ser una opción terapéutica de primera línea en los años 50 y 60 [2].

El incremento de infecciones por bacterias multirresistentes, unido a un período de escasas innovaciones en los tratamientos antibióticos [3], hizo que se retomase el uso de colistina para el tratamiento de estas infecciones, siendo comercializada en España en su presentación intravenosa (colistimetato sódico) en el año 2004 [4].

Se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico nuevos antibióticos activos contra BGN multirresistentes [5], con un perfil de seguridad favorable. No obstante, las políticas de racionalización del uso de antibióticos en el ámbito hospitalario [6] han hecho que su uso sea reservado para las infecciones más graves. En este contexto, el uso de colistina evitaría en parte la presión selectiva, fomentando la diversificación de antibióticos antipseudomónicos.

A pesar de que los datos de nefrotoxicidad datan de sus inicios, la información sobre la farmacocinética y farmacodinamia (PK-PD) de colistina ha sido limitada, impidiendo con ello el utilizar unas pautas estandarizadas de tratamiento [2]. Datos más actualizados sobre el perfil PK-PD han permitido elaborar un consenso sobre las pautas posológicas [7]. Esto hace interesante el poder verificar cuál es la incidencia de nefrotoxicidad en la práctica clínica actual, donde se utilizan pautas posológicas estandarizadas, y de qué forma influyen en ella las diferentes características demográficas y clínicas de los pacientes.

El objetivo del estudio es determinar la incidencia de nefrotoxicidad inducida por colistina intravenosa en los pacientes hospitalizados en nuestro centro.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico donde se recogen los pacientes en tratamiento con colistina intravenosa en forma de colistimetato sódico (CMS), durante los años 2018 y 2019. Se incluyeron aquellos pacientes que iniciaron y finalizaron el tratamiento durante su ingreso hospitalario, manteniendo la terapia antibiótica durante al menos 4 días consecutivos.

Los datos se obtuvieron a través de una descarga desde la prescripción integrada en la historia clínica electrónica. El criterio de nefrotoxicidad se definió acorde la escala RIFLE [8], la cual estratifica la nefrotoxicidad según las etapas de la lesión renal en orden de gravedad creciente: riesgo, daño y fallo renal. Las variables recogidas para determinar la nefrotoxicidad inducida por colistina fueron el valor de creatinina sérica (Cr_s) y filtrado glomerular estimado (FG) tanto al inicio como al final del tratamiento. El valor de FG se calculó mediante la fórmula CKD-EPI. Se realizó el análisis estadístico a través de la herramienta de análisis de datos de Microsoft 365 Excel® (Microsoft Corporation).

Las variables analizadas con posible relación con la nefrotoxicidad fueron: edad, sexo, duración de tratamiento, dosis de carga y mantenimiento de CMS (en millones de unidades, MU), tratamiento empírico/dirigido, diagnóstico previo de enfermedad renal crónica (ERC) (definida como la presencia de filtrado glomerular menor a 60 ml/min por un período de 3 meses o superior), uso de contrastes intravenosos (CIV) durante el tratamiento y prescripción concomitante de fármacos nefrotóxicos [9] (antibióticos, antivirales, antifúngicos, inmunosupresores, antiinflamatorios no esteroideos, etc.).

Otras variables recogidas fueron: unidad de hospitalización, diagnóstico infeccioso, motivo de fin de tratamiento, requerimiento de terapias de reemplazo renal durante el tratamiento.

La pauta posológica de colistina se utilizó según indicaciones de ficha técnica [4]. En el caso de diagnóstico de neutropenia febril en pacientes onco-hematológicos, se siguió la siguiente pauta según protocolo interno del centro: dosis de carga de 9MU el día 1, seguido de 4,5MU cada 12 horas los días posteriores hasta resultados de hemocultivos y antibiograma. Ante aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min, se reducirán las dosis de carga y mantenimiento a 6MU y 3MU, respectivamente. Si no se disponen de información microbiológica, se mantendrá tratamiento si se observa mejoría clínica. Se debe reevaluar la continuidad de tratamiento a los 7 días desde el inicio.

El estudio de asociación entre las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de Student, mientras que en las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 90 pacientes. Las características generales de los pacientes, así como las características de aquellos que desarrollaron nefrotoxicidad y los que no, se encuentran en la Tabla 1. De la misma manera, en la Tabla 2 se encuentran las características referidas al tratamiento con colistina y al uso de fármacos nefrotóxicos y contrastes intravenosos concomitantes.

La mediana de fármacos nefrotóxicos concomitantes fue de 1 fármaco/paciente [RI 0-1], siendo aciclovir (48,28%), vancomicina (18,39%) y amikacina (10,34%) los más frecuentes. No hubo diferencias entre la creatinina y FG al inicio y final del tratamiento.

La incidencia global de nefrotoxicidad (considerando las tres etapas de la escala RIFLE) fue de 1,73 casos por cada 100 días de tratamiento, lo que supone una prevalencia del 15,56% en los dos años de estudio. Estratificando por las etapas de la lesión renal, la incidencia de riesgo renal fue de 0,99 casos por cada 100 días de tratamiento, mientras que la de daño renal fue de 0,74 casos por cada 100 días de tratamiento. No hubo ningún caso de fallo renal.

| Tabla 1 | | Características de los pacientes y diferencias encontradas entre los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad y quienes no lo hicieron. | | | |
|--|-----------------------------------|--|--|------|--|
| | Todos los pacientes (%) (n=90) | Pacientes con nefrotoxicidad (%) (n=14) | Pacientes sin nefrotoxicidad (%) (n=76) | P | |
| Edad media (años) ± DE | 58,2±18,1 | 59,3±16,5 | 58±18,2 | 0,81 | |
| Sexo | | | | | |
| Mujeres | 36 (40) | 8 (57,1) | 28 (36,8) | 0,15 | |
| Hombres | 54 (60) | 6 (42,9) | 48 (63,2) | | |
| Diagnóstico de ERC previo | | | | | |
| Sí | 15 (16,7) | 1 (7,1) | 14 (18,4) | 0,71 | |
| No | 75 (83,3) | 13 (92,9) | 62 (81,6) | | |
| Tratamiento con terapia de reemplazo renal | | | | | |
| Sí | 4 (4,4) | 1 (7,1) | 3 (3,9) | 0,47 | |
| No | 86 (95,6) | 13 (92,9) | 73 (96,1) | | |
| Motivo de uso de colistina | | | | | |
| Neutropenia febril | 46 (51,1) | 7 (50) | 39 (51,3) | | |
| Infección respiratoria | 14 (15,6) | 3 (21,4) | 11 (14,5) | | |
| Infección quirúrgica | 9 (10) | 0 (0) | 9 (11,8) | | |
| Sepsis | 8 (8,9) | 3 (21,4) | 5 (6,6) | | |
| Otras infecciones | 13 (14,3) | 1 (7,1) | 12 (15,7) | | |
| Motivos de retirada de tratamiento con colistina | | | | | |
| Fin de tratamiento | 72 (80) | 9 (64,3) | 63 (82,9) | | |
| Toxicidad renal | 5 (5,6) | 3 (21,4) | 2 (2,6) | | |
| Escalado/desescalado del espectro antimicrobiano | 6 (6,7) | 0 (0) | 6 (7,9) | | |
| Limitación del esfuerzo terapéutico | 6 (6,7) | 1 (7,1) | 5 (6,6) | | |
| Éxito | 1 (1,1) | 1 (7,1) | 0 (0) | | |
| Unidad de hospitalización | | | | | |
| Hematología | 52 (57,8) | 8 (57,2) | 44 (57,9) | | |
| Traumatología | 11 (12,2) | 2 (14,3) | 9 (11,8) | | |
| Neumología | 6 (6,7) | 0 (0) | 6 (7,9) | | |
| Cirugía de digestivo | 5 (5,6) | 1 (7,1) | 4 (5,3) | | |
| Medicina interna | 5 (5,6) | 0 (0) | 5 (6,6) | | |
| Otras | 11 (12,1) | 3 (21,4) | 8 (10,5) | | |

DE = desviación estándar; ERC = enfermedad renal crónica; P = valor de p.

DISCUSIÓN

La incidencia de nefrotoxicidad observada en nuestro estudio se presentó en su mayoría como una situación de riesgo renal y no como una lesión establecida a este nivel (solo en un 5,56% el motivo de fin de tratamiento fue por deterioro de la función renal). Tras la revisión de la literatura disponible, no se encontraron estudios que determinen la incidencia de nefrotoxicidad por colistina, por lo que nuestro estudio aportaría

nueva información al respecto. Si se encontraron datos de prevalencia, con los que se ha desarrollado la discusión.

La revisión realizada por Ordoeie et al. [10] recoge 14 estudios donde se evaluó esta prevalencia de nefrotoxicidad, siendo muy variable en función del estudio revisado (10,9–45%). Nuestros hallazgos se encontrarían dentro de este rango (15,56%). Se utilizó un criterio de evaluación de nefrotoxicidad diferente a la escala RIFLE y se calculó el FG mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, lo cual puede haber aportado variabilidad en los resultados.

| Tabla 2 Características del tratamiento con colistina y diferencias encontradas entre los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad y quienes no lo hicieron. | | | | |
|---|-----------------------------------|--|--|-------|
| | Todos los pacientes (%) (n=90) | Pacientes con nefrotoxicidad (%) (n=14) | Pacientes sin nefrotoxicidad (%) (n=76) | P |
| Tipo de tratamiento | | | | |
| Empírico | 59 (65,6) | 8 (57,1) | 51 (67,1) | 0,47 |
| Dirigido | 31 (34,4) | 6 (42,9) | 25 (32,9) | |
| Dosis de carga | | | | |
| No | 25 (27,8) | 2 (14,3) | 23 (30,3) | <0,01 |
| Sí | 65 (72,2) | 12 (85,7) | 53 (69,7) | |
| Por dosis de carga utilizada | | | | |
| Dosis de 9 MU | 51 | 7 | 44 | |
| Dosis de 6 MU | 14 | 5 | 9 | |
| Dosis media diaria (MU) \pm DE | 7,9 \pm 1,8 | 7,7 \pm 1,5 | 7,9 \pm 1,9 | 0,71 |
| Duración media de tratamiento (días) \pm DE | 9 \pm 8,3 | 9,9 \pm 5,8 | 8,8 \pm 8,6 | 0,67 |
| Acorde al momento de reevaluación del tratamiento | | | | |
| Duración < 7 días | 56 (62,2) | 5 (35,7) | 51 (67,1) | 0,03 |
| Duración \geq 7 días | 34 (37,8) | 9 (64,3) | 25 (32,9) | |
| Dosis media acumulada (MU) \pm DE | 69,8 \pm 71 | 78 \pm 53,2 | 68,3 \pm 73,2 | 0,64 |
| Uso concomitante de contrastes radiológicos intravenosos | | | | |
| Sí | 22 (24,4) | 5 (35,7) | 17 (22,4) | 0,29 |
| No | 68 (75,6) | 9 (64,3) | 59 (77,6) | |
| Fármacos nefrotóxicos concomitantes | | | | |
| No | 33 (36,7) | 5 (35,7) | 28 (36,8) | 0,94 |
| Sí | 57 (63,3) | 9 (64,3) | 48 (63,2) | |
| Por número de fármacos | | | | |
| Con 0 fármacos | 33 (36,7) | 5 (35,7) | 28 (36,8) | |
| Con 1 fármaco | 36 (40) | 5 (35,7) | 31 (40,8) | |
| Con 2 fármacos | 14 (15,5) | 1 (7,1) | 13 (17,1) | |
| Con 3 fármacos | 7 (7,8) | 3 (21,5) | 4 (5,3) | |

Vardakas et al. [11] analizaron 5 estudios donde se comparaba colistina frente a polimixina B en el tratamiento de BGN multirresistentes, evaluando también el perfil de seguridad renal. El rango de prevalencia de nefrotoxicidad fue de un 24–74%, superior a la hallada en nuestro estudio. No obstante, los estudios no se plantearon para determinar específicamente nefrotoxicidad. A pesar de que la definición de nefrotoxicidad variaba según el estudio revisado, se realizó la conversión a la escala RIFLE siempre que fue posible.

La revisión de Molina et al. [12] sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las polimixinas, recoge nuevamente una prevalencia de nefrotoxicidad variable (10–27%), encontrándose de nuevo nuestro hallazgo en este rango. La definición de nefrotoxicidad dependió de cada estudio individual.

Martínez et al. [13] analizaron la prevalencia de nefrotoxicidad en pacientes críticos, evaluada mediante la escala RIFLE, siendo esta del 47%. Los pacientes críticos, dada la gravedad de su situación clínica, son más susceptibles de presentar fallos en diferentes órganos, como puede ser el riñón. Esto podría justificar que la prevalencia sea 3 veces superior a la de nuestro estudio, donde la totalidad de los pacientes se encontraban en plantas de hospitalización convencional, entre médicas y quirúrgicas.

Las tres revisiones consultadas [10–12] evaluaron también las posibles variables que influyen en la nefrotoxicidad. A pesar de la gran variabilidad entre los distintos estudios, las variables con mayor influencia fueron: edad, sexo, dosis, duración de tratamiento, fármacos nefrotóxicos concomitantes, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, enfermedad subyacente

y gravedad del cuadro clínico. En nuestro estudio, evaluamos las cinco primeras. Además, se incluyeron dos variables que se consideraron en posible relación con el desarrollo de nefrotoxicidad: diagnóstico de ERC y uso de CIV durante el tratamiento con colistina. No se observaron diferencias en la duración del tratamiento como variable continua. Sin embargo, se observó una incidencia mayor de nefrotoxicidad en las pautas iguales o superiores a 7 días de tratamiento ($p=0,03$). Se realizó el corte en los 7 días al tratarse del momento de reevaluación del tratamiento según el protocolo del centro, además de ser el momento a partir del cual se desarrolla nefrotoxicidad según la bibliografía consultada [10]. Respecto a la dosis, el hecho de recibir o no una dosis de carga fue la única variable que parece aumentar de forma significativa el riesgo de desarrollo de nefrotoxicidad ($p<0,01$), siendo mayor en aquellos que sí la reciben. El empleo de la dosis de carga es habitual en las infecciones graves, por lo que es una variable de difícil intervención. Tampoco encontramos diferencias significativas entre el uso de CIV y la nefrotoxicidad. La situación de ERC previa, contrario a lo que se esperaba, no influyó en el desarrollo de toxicidad renal, habiendo recibido todos estos pacientes la dosis ajustada a su función renal durante el tratamiento.

Otro aspecto destacable es el alto número de pacientes con tratamiento empírico con colistina. La mayoría presentaban diagnóstico de neutropenia febril, con enfermedad oncohematológica de base. El estudio de Aguado et al. [14] recomienda el uso de colistina en este escenario, en caso de que haya sospecha de bacterias multirresistentes o con producción de carbapenemasas. En este caso, siguiendo el protocolo del centro (adecuado al perfil de resistencias bacterianas del hospital), se utilizaron pautas de tratamiento inferiores a una semana. Acorde a los hallazgos de nuestro estudio, parece justificado este uso con un perfil de seguridad favorable en las pautas cortas de tratamiento.

Las principales limitaciones del estudio han sido el no poder acceder a las prescripciones de aquellas unidades de hospitalización sin prescripción electrónica (unidades de cuidados intensivos) y el hecho de no poder cuantificar la diuresis. El sistema RIFLE [8] es una escala ampliamente utilizada que permite determinar y hacer una clasificación funcional de la insuficiencia renal aguda, pudiendo estratificar su gravedad en función de tres parámetros: Crs, FG y diuresis. Dado que la recogida del valor de diuresis no fue posible en todos los pacientes, se aplicó la escala según los otros dos parámetros.

La nefrotoxicidad por colistina intravenosa presenta una incidencia importante en nuestros pacientes, sin llegar a desarrollar situaciones de afectación renal graves. La duración de tratamiento es la variable donde se ha observado mayor influencia en esta toxicidad, siendo la forma más segura de utilización del antibiótico las pautas inferiores a una semana de tratamiento. La gran variabilidad descrita en la literatura hace necesario estandarizar la selección de pacientes y la metodología de los estudios para arrojar resultados concluyentes en este aspecto.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gai Z, Samodelov S, Kullak-Ublick G, Visentin M. Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity. *Molecules*. 2019;24(3):1-14. doi: 10.3390/molecules24030653
2. Luque S, Grau S, Berenguer N, Horcajada JP, Sorlí L, Montero MM, et al. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin* 2011;29(4):287-96. doi: 10.1016/j.eimc.2011.02.003
3. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):589-601. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de colistina intravenosa. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66292/FT_66292.pdf
5. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Front Med*. 2019;6:1-10. doi: 10.3389/fmed.2019.00074
6. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/>; 2019 [citado 25 Mayo 2020].
7. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2019;39(1):10-39. doi: 10.1002/phar.2209
8. Tenorio MT, Galeano C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus*. 2010;3(2):16-32. doi: 10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10548
9. Jorge Morales B. Drogas nefrotóxicas. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2010;21(4):623-8. doi: 10.1016/S0716-8640(10)70578-2
10. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):801-10. doi: 10.1007/s00228-015-1865-4
11. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(2):233-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.07.023
12. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y po-

limixinas. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin* 2009;27(3):178-88. doi: 10.1016/j.eimc.2009.02.001

13. Martínez J, Loíacono F, Alemanno G, Ríos F, Aguilar L, Cestari J. Insuficiencia renal aguda asociada al tratamiento con colistín en unidad de cuidados intensivos. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2014;34(3):108-11. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/113/662>
14. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin* 2017;35(7):451-60. doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.005