



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN**

**“ASOCIACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VANCOMICINA Y  
DESENLACES RENALES”**

**TESIS**

**QUE PRESENTA PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
DR. JOSUÉ JOSÉ VERGARA JUÁREZ**

**TUTORES DE LA TESIS  
DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL  
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

**MÉXICO  
JULIO 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“ASOCIACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VANCOMICINA Y DESENLACES  
RENALES”



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“DR. SALVADOR ZUBIRAN”  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

**Doctor Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza INCMNSZ

**Doctor Alfonso Guillas Herrero**  
Profesor titular del curso en Medicina Interna del INCMNSZ  
Tutor de Tesis

**Doctor Juan Carlos Ramírez Sandoval**  
Profesor adscrito al Servicio de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ  
Tutor de Tesis

**Doctor Josué José Vergara Juárez**  
Residente de cuarto año de Medicina Interna del INCMNSZ

## Índice

Resumen .....	4
Introducción.....	5
Planteamiento del problema .....	9
Pregunta de investigación.....	9
Justificación.....	9
Objetivos .....	10
<b>Objetivo general</b> .....	10
<b>Objetivo específico</b> .....	10
<b>Objetivos secundarios:</b> .....	10
<b>Material y métodos</b> .....	11
Metodología.....	11
<b>Criterios de inclusión</b> .....	11
<b>Criterios de exclusión</b> .....	11
<b>Criterios de eliminación</b> .....	11
<b>Variables</b> .....	12
<b>Resultados</b> .....	14
<b>Discusión</b> .....	23
<b>Conclusiones</b> .....	26
<b>Referencias</b> .....	27

## Resumen

**Introducción:** La vancomicina es un antibiótico que presenta como principal efecto adverso la nefrotoxicidad que se manifiesta como lesión renal aguda, entre los factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal se encuentran los días de exposición, los niveles de vancomicina, fármacos nefrotóxicos administrados al mismo tiempo, enfermedad grave, enfermedad renal previa y obesidad.

**Objetivos:** Determinar si la exposición a la vancomicina medida por dosis acumulada, dosis promedio y dosis pico en la población del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” están asociadas con el desarrollo de lesión renal aguda .

**Métodos:** Se realizó una cohorte , observacional, retrospectiva unicéntrica y descriptiva de los pacientes que recibieron vancomicina intravenosa en el área de urgencias, terapia intensiva y hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán del periodo de enero a octubre de 2017, donde se incluyeron 74 pacientes, se excluyeron los pacientes que no tenían más de dos determinaciones séricas de vancomicina.

**Resultados:** Se documentó la presencia de lesión renal asociada a la administración de la vancomicina se documentó en 28 pacientes (35%), los principales factores que determinaron la aparición de lesión renal fueron los días de exposición siendo de 6.5 (4.8-10) días contra 10 (6.3-13.5) en la población sin lesión renal contra la población con lesión renal respectivamente, presentando un significado estadístico ( $p=0.029$ ) y los niveles séricos promedio de vancomicina  $28.8\pm 11$  contra  $22.5\pm 11$  en los pacientes con lesión renal contra los que no tienen lesión renal respectivamente con una  $p= <0.001$ .

**Conclusiones:** La lesión renal aguda inducida por vancomicina tiene como factores de riesgo en nuestro estudio los los días de duración de tratamiento considerándose seguros dentro 6.5 (4.8-10) y la determinación de los los niveles promedio de vancomicina de  $28.8\pm 11$ , siendo este último resultado en más diferente en comparación de lo reportado en la literatura.

## Introducción.

La vancomicina es un antibiótico de la familia de los glicopeptidos de alrededor de 1446 Da., su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de la pared bacteriana por medio de la formación de un complejo con la mureina peptidasa que evita la formación del peptidoglicano. Es uno de los antibióticos más utilizados en la actualidad por el aumento de *S. Aureus* metilinoresistente aislados en los pacientes. Con el mayor uso de este antibiótico también se ha estudiado más sus efectos adversos, el efecto adverso con mayor relevancia clínica es la nefrotoxicidad que se manifiesta como una lesión renal aguda. La lesión renal aguda por vancomicina se define por la elevación de la creatinina basal en 0.3 mg/dl, o deterioro igual o mayor del 50% de la tasa de filtración glomerular.

Existen varios mecanismos atribuidos para el desarrollo de lesión renal principalmente descritos en modelos animales. Uno es el de las vías de la fosforilación oxidativa que produce la vancomicina al liberar radicales libres que provocan la peroxidación de los lípidos de las células tubulares (Nishino et al., 2003). Con esto se han comprobado que ciertos antioxidantes como erdoesteina tienen un efecto nefroprotector (Oktem et al., 2005). Otro mecanismo propuesto es la despolarización de la membrana mitocondrial que libera el citocromo C y activa la caspasa 9 y 3 que están ligadas a la vía de la apoptosis (Arimura et al., 2012). Concluyendo en general estos estudios que la vancomicina causa 3 vías de daño por medio del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y las vías de la apoptosis. (Tabla 1)

**Tabla 1**

<b>Mecanismos propuestos de lesión renal por vancomicina</b>
Estrés oxidativo y radicales libres
Disfunción mitocondrial
Apoptosis

La correlación de estas vías de daño previamente mencionadas con los hallazgos histopatológicos son muy inespecíficas siendo principalmente la presencia de necrosis tubular aguda (Wicklow et al.,2006) y actualmente por medio de tinciones especiales se ha logrado teñir la vancomicina en pacientes con necrosis tubular aguda viendo que forma conglomerados con la uromodulina a nivel tubular dejándonos estos hallazgos para futura investigación en los mecanismos de lesión renal.

Los factores de riesgo de lesión renal por vancomicina son:

La dosis de carga, actualmente la dosis de la vancomicina se encuentra estandarizada según las recomendaciones de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) son 25 a 30 mg por Kg de peso. Estos datos son respaldados por un estudio retrospectivo de 1330 pacientes que recibieron vancomicina en el departamento de urgencias teniendo una incidencia de lesión renal aguda en 5% de los pacientes que recibieron dosis mayor a 30 mg por kg de peso(Rossini et al.,2015).

Dosis diarias elevadas, aunque esto es algo difícil demostrar existe evidencia que sugiere esto. Pacientes que tienen dosis estándares de vancomicina tiene una incidencia de lesión renal de 10 a 20%, pero en aquellos con dosis más elevadas la incidencia aumentaba al 30 a 40% (Elyasi et al.,2012). Siendo la dosis máxima al día recomendada de 4 g. Porque dosis más elevadas se correlacionan con la aparición de lesión renal aguda en un 35% (Lodise et al.,2008).

Duración de la exposición, en esta existen artículos en los que no demuestran que sea un factor de riesgo para lesión renal aguda, pero otros concluyen que una duración segura debe ser hasta 7 días después de esto por cada día más presenta un riesgo de 4 a 12% más de presencia de lesión renal aguda.

Pacientes con una enfermedad grave, se ha demostrado que pacientes que reciben vancomicina por alguna enfermedad leve desarrollan lesión renal en alrededor de <5% , pero pacientes que se les ha calculado alguna escala como APACHE II o SOFA tienen mayor incidencia a presentar lesión renal aguda por nefrotoxicidad, probablemente esto se deba a los cambios hemodinámicos que puede inducir un proceso infeccioso como ya esta demostrado que en modelos animales en presencia de endotoxemia tienden a tener mayores niveles de vancomicina a nivel renal (Ngeleka et al.,1989).

La obesidad provoca muchos cambios en la distribución de la vancomicina comparada con pacientes sanos, causando que con dosis de 2 gramos sea más fácil encontrar niveles séricos de más de 20 mg/l en pacientes con IMC igual o mayor a 30(Richardson et al.,2015).

Enfermedad renal previa, este es muy importante porque muchos pacientes que reciben vancomicina tienen enfermedad renal previa la cual aumenta la lesión renal aguda en un 9% contra 2% de la población sana(Spadaro et al. 2015) como los desenlaces con una menor tasa de recuperación renal y progresión de la enfermedad renal previa.

Nefrotóxicos concurrentes, desde su introducción se estudio las principales asociaciones siendo la más conocida con aminoglucosidos, otra interacción documentada es vancomicina con piperacilina-tazobactam que aumenta la incidencia de lesión renal aguda en 35% comparada con monoterapia 13%(Gomes et al.,2014).



Tabla 2

<b>Factores de nefrotoxicidad</b>	
Relacionados a la vancomicina	Dosis de carga
	Dosis diaria
	Duración del tratamiento
Relacionados al paciente	Obesidad
	Enfermedad grave
	Enfermedad renal previa
	Administración conjunta de nefrotóxicos

Las áreas de incertidumbre son los factores de riesgo para lesión renal por vancomicina es el método de administración, las guías recomiendan la administración intermitente de la vancomicina como método de elección se han realizado estudios entre comparar la administración intermitente contra la administración continua de la vancomicina teniendo resultados muy diferentes sin poder concluir si alguno de los dos métodos tiene mejores desenlaces renales , pero ninguno ha demostrado impactar en la mortalidad.

Los niveles de vancomicina de igual manera no parecen estar relacionados para el desarrollo de lesión renal aguda, principalmente porque la metodología utilizada para la determinación de niveles séricos no es homogeneizada en los estudios, algunos realizan medición de los niveles al inicio de la administración y otros consideran la dosis promedio, dejando todavía algunas interrogantes en la administración de la vancomicina y que tanto puede correlacionar los niveles con la presencia de lesión renal aguda.

## Planteamiento del problema

La vancomicina es un antibiótico que se ha utilizado extensamente para tratar infecciones por microorganismos gram positivos. El parámetro para determinar la mejor actividad de este antibiótico es cuando logramos alcanzar un área bajo la curva de la concentración mínima inhibitoria de más de 400. Aunque rara vez se realicen estas determinaciones en la práctica clínica, en cambio para su monitoreo se utilizan niveles séricos de vancomicina que han demostrado correlacionar en estudios en población pediátrica con esta concentración mínima inhibitoria. El principal efecto adverso de la vancomicina es la nefrotoxicidad que se ha demostrado que no correlaciona siempre con los niveles séricos, se han encontrado que algunos factores que pueden determinar la nefrotoxicidad de la vancomicina puede ser la dosis empleada, historia de enfermedad renal previa, el tiempo de exposición a este o utilizar al mismo tiempo otros fármacos nefrotóxicos.

## Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación entre las concentraciones séricas de vancomicina y desenlaces renales tales como lesión renal aguda?

## Justificación

La vancomicina es uno de los principales tratamientos para las infecciones por gram positivos, desde su introducción en 1958, que ha ido aumentando de manera importante por la presencia de *S. Aerous* metilinoresistente y los estudios han demostrado que los niveles de nefrotoxicidad de la vancomicina no correlacionan como factor de riesgo para mayor aparición de lesión renal, pero principalmente por la falta de de una

metodología uniforme en el momento de definir que medición de los niveles es la que correlaciona más con nefrotoxicidad. De igual manera los nefrotóxicos asociados principalmente se han estudiado antibióticos, sin tener una opinión clara de cual es el impacto de otros nefrotóxicos que se utilizan comúnmente como es el caso del medio de contraste iodado.

## Objetivos

### Objetivo general

Determinar si la exposición a vancomicina esta asociada al desarrollo de lesión renal aguda.

### Objetivo específico

Determinar si la exposición a la vancomicina medida por dosis acumulada, dosis promedio y dosis pico en la población del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” están asociadas con el desarrollo de lesión renal aguda .

### Objetivos secundarios:

- Determinar cuales son los días de la duración al tratamiento que se asocian con aparición de lesión renal aguda.
- Determinar cual es el nivel pico de vancomicina sérica para la aparición de lesión renal aguda.
- Determinar cuántos pacientes a su ingreso presentan lesión renal .

## Material y métodos

### Metodología

Se realizó una cohorte , observacional, retrospectiva unicéntrica y descriptiva de los pacientes que recibieron vancomicina intravenosa en el área de urgencias, terapia intensiva y hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán del periodo de enero a octubre de 2017

### Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Administración de vancomicina intravenosa en el área de urgencias, terapia intensiva o hospitalización.
- Presencia de mínimo de dos determinaciones séricas de vancomicina.

### Criterios de exclusión

- Información incompleta para la recolección de variables del estudio.

### Criterios de eliminación

- Se eliminaron pacientes que durante el internamiento que recibieron vancomicina tuvieron antecedente de trasplante hepático ortotópico.
- Pacientes que durante la administración de vancomicina estuvieran recibiendo quimioterapia para cualquier neoplasia.
- Pacientes que ya tuvieran el diagnóstico de enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva

## Variables

Se analizaron variables demográficas como edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, diagnósticos previos de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2.

Se recabó del expediente electrónico fecha de inicio de aplicación de la vancomicina, creatinina en el momento de aplicación de la vancomicina, indicación, creatinina sérica del día 1, 5, 10 15,30, 60, 90. De igual manera los niveles de vancomicina sérica, días de tratamiento cuando se determinaron los niveles, pacientes que ingresaron con lesión renal previa, administración conjunta de carbapenémicos, inhibidores de la bomba de protones, medio de contraste yodado, diuréticos y datos de fallas orgánicas al inicio de la vancomicina.

Se definió fallas orgánicas por medio del puntaje de SOFA (Sequential Organ Failure Assesment). El cual define las siguientes

Falla respiratoria:  $PaO_2/FiO_2$  menos de 400 mm de Hg.

Falla hematológica: Plaquetas menos de  $150 \times 10^3 / \mu L$

Falla hepática: Bilirrubinas mas de 1.2 mg/dL

Falla cardiovascular: Presión arterial media menos de 70 mm de Hg

Falla renal: Creatinina mas de 1.2 mg/dL

Se realizó un cálculo de días de tratamiento con la fecha de los niveles de vancomicina después de su inicio, como cálculo de la dosis promedio de vancomicina durante toda la terapia. Se identificaron los pacientes que tuvieron lesión renal aguda durante los primero 90 días que cumplían con la definición de elevación de la creatinina

en más de 0.3 mg/dl. Igual se determinó el nivel más alto de vancomicina sérica previo a la aparición de lesión renal.

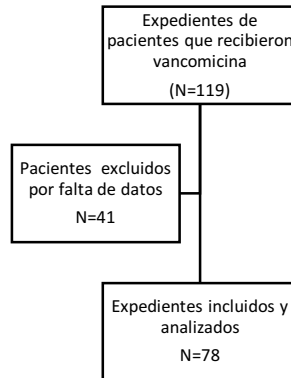
Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de los datos de acuerdo a su distribución, analizada con la fórmula de Kolmogorof-Smirnov. Para variables continuas con distribución normal, se utilizó media y desviación estándar (DE) y para variables con distribución no normal se utilizó mediana e intervalo intercuartilar.

Las comparaciones entre grupos se realizaron con  $X^2$  de Pearson para proporciones, *T de student* para medias (cuando hubiera distribución normal) o *U de Mann-Whitney* (distribución no normal). Se realizó análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier. El análisis multivariado se realizó por medio de regresión logística. Se analizaron los factores de riesgo para lesión renal aguda en los sujetos expuestos a vancomicina.

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 10 y Graphpad Prism 5. Se consideró significancia estadística a una  $p < 0.05$

## Resultados

Durante el comprendido del enero a septiembre de 2017 se realizó la revisión de 119 expedientes de pacientes del instituto, de los que se excluyeron 41 expedientes (34%) por falta de datos . Al final fueron incluidos y analizados 78 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión.



### **Características basales de la cohorte.**

De los 78 sujetos incluidos, 43 (55%) fueron del sexo femenino mujeres, con una mediana de edad de 59 años (rango intercuartilar-RIC- de 47 a 68 años), con una media de IMC de  $26 \pm 6.4$  kg/m<sup>2</sup> y una mediana de peso de 67 kg (RIC 56-79). Hipertensión arterial sistémica 21 pacientes (26%) y diabetes mellitus tipo 2 (26%) fueron las enfermedades crónico degenerativas más frecuentes. En la tabla 1 se resumen otras de las características clínicas de la cohorte. (**Tabla 1**)

**Tabla 1****Características generales de la población**

<b>Características de la cohorte</b> <b>(n=78)</b>	
Mujeres, n (%)	55 (43)
Edad, años	59 (47-68)
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	26 ±6.38
Hipertensión arterial, n (%)	26 (21)
DM2, n(%)	26 (21)
Creatinina sérica basal, mg/dL	0.9 (0.7-1.6)
Tasa de filtrado glomerular, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	69 (42-104)
Dosis inicial administrada de vancomicina, mg/día	760 (442-1035)
<b>Otros medicamentos</b>	
IBP, n (%)	20(16)
Carbapenémicos, n (%)	53(67)
Diuréticos, n (%)	9 (11)
Medio de contraste iodado, n (%)	53(42)
<b>Falla orgánica</b>	
Hemodinámica, n (%)	35(28)
Hematológica, n (%)	26(21)
Respiratoria, n (%)	17(14)
Renal, n (%)	35(44)
Gastrointestinal, n (%)	29(23)



Todos los sujetos ingresados a la cohorte cursaban con sepsis y tenían comorbilidad importante: 28 pacientes(35%) tenían falla hemodinámica, 21 (26%), falla hematológica, 14 (17%) falla respiratoria, 35 (44%) falla respiratoria y 23 (29%) falla gastrointestinal según los criterios de la escala de SOFA.

Concomitantemente a la administración de la vancomicina, el antibiótico más administrado fueron carbapenémicos (53 sujetos, 67%) y más de la mitad de los sujetos habían recibido medio de contraste yodado (42 sujetos, 53%).

### **Lesión Renal y exposición a vancomicina.**

Durante el tratamiento con vancomicina, se encontraron 28 de 78 (35%) sujetos que desarrollaron lesión renal posterior al inicio de la vancomicina y cuya asociación fue probable al ser revisado el expediente.

En 10 de los 28 casos (35%), se había documentado una lesión renal aguda al ingreso a hospitalización la cual iba mejorando gradualmente hasta una segunda nueva elevación en las cifras de creatinina. La causa de la lesión renal al ingreso en estos casos fue multifactorial en todos los sujetos, atribuido a sepsis como primera causa. En la **Tabla 2.** se muestran las características de los sujetos con lesión renal aguda expuestos a vancomicina comparado con aquellos que no tuvieron este desenlace.

**Tabla 2.**

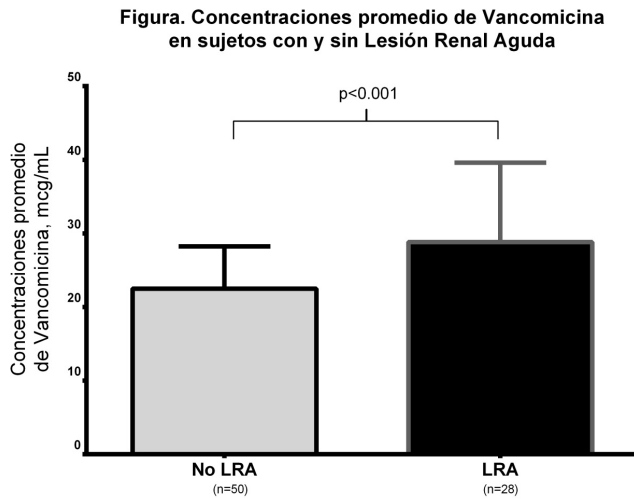
**Sujetos con y sin lesión renal aguda expuestos a vancomicina.**

Característica	Lesión renal aguda (n=28)	Sin lesión Renal aguda (n=50)	p
Edad, años	53±15	58±18	0.17
Mujeres, n (%)	15 (54%)	28 (56%)	1.00
Talla, m	1.67 (1.5-1.7)	1.60 (1.55-1.65)	0.52
Peso, kg	69 (60.5-80)	62.5 (55-76.5)	0.19
DM2, n(%)	6 (21%)	15 (30%)	0.59
HAS, n (%)	6 (21%)	15 (30)	0.59
Falla hemodinámica al ingreso, n (%)	8 (29%)	20 (40%)	0.34
Falla hematológica, n(%)	10 (36%)	11 (22%)	0.29
Falla gastroenterológica, n (%)	10 (36%)	13 (26%)	0.44
Promedio de niveles de vancomicina, mcg/mL	28.8±11	22.5±11	<b>&lt;0.001</b>
Sujetos con pico mayor a 35 mcg/mL durante seguimiento, n (%)	13 (46%)	14 (28%)	0.13

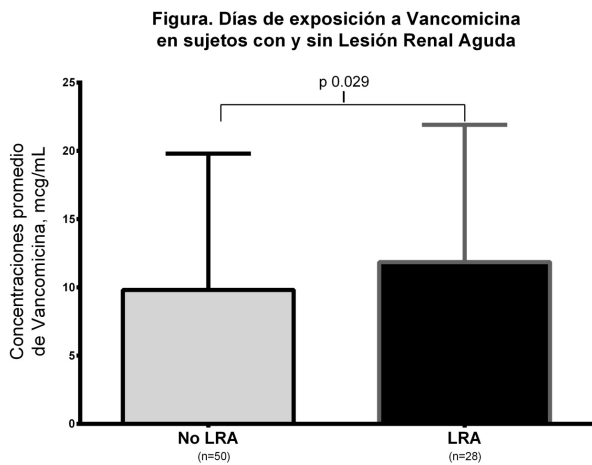
Dosis total acumulada de vancomicina, gramos	8.4 (5.3-12.1)	6.2 (4-10.5)	0.21
Lesión renal al ingreso, n (%)	10 (36%)	18 (36%)	1.00
TFG basal, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	76 (39-111)	65 (43-103)	0.93
Días de exposición, días	10 (6.3-13.5)	6.5 (4.8-10)	<b>0.029</b>
Uso de IBP, n(%)	4 (14%)	12 (24%)	0.39
Uso de Carbapenémico, n (%)	20 (71%)	33 (66%)	0.80
Uso de contraste intravenoso, n (%)	13 (46%)	29 (58%)	0.35

En los factores asociados a la aparición de lesión renal aguda, se observaron que las dosis promedio de vancomicina y los días de duración de la terapia fueron los únicos factores asociados al desarrollo de lesión renal aguda (**Tabla 2 y figura 2 y 3**).

**Figura 1**

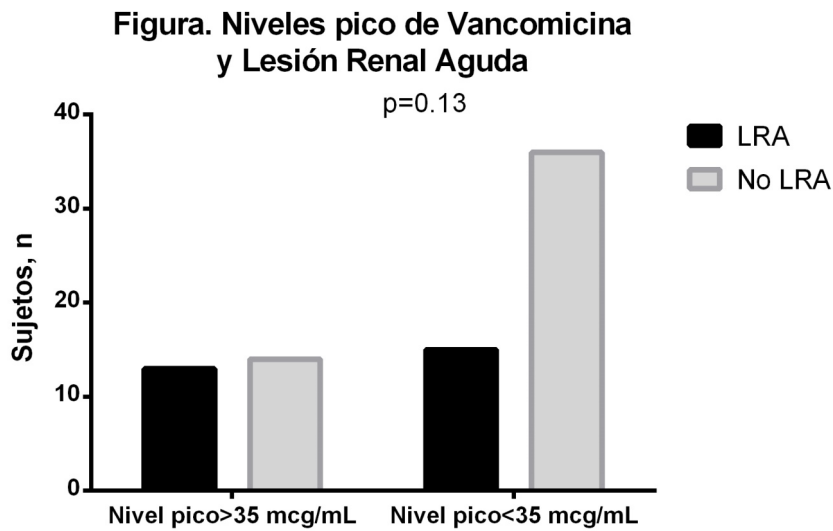


**Figura 2**

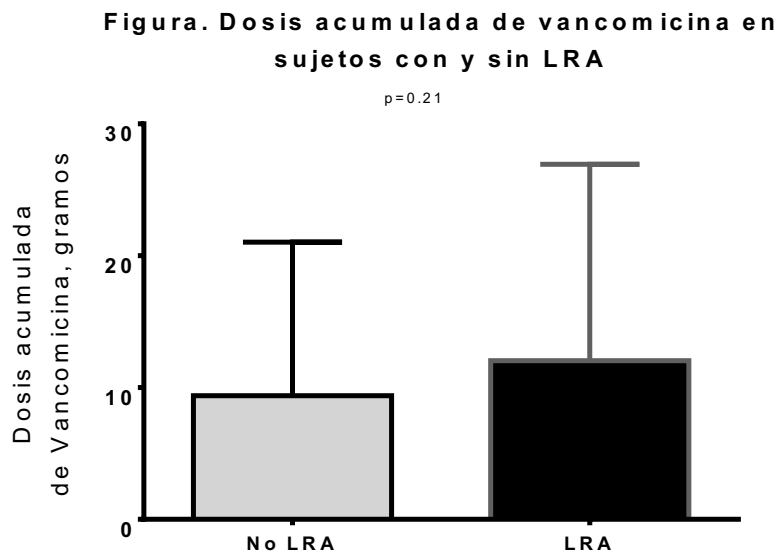


Otras variables, descritas en series sobre exposición de vancomicina, no fueron observados en esta serie, tales como las dosis pico de vancomicina mayor a 35 mcg/mL o la dosis acumulada mayor de 7 gramos (**Figura 4 y 5**)

**Figura 3**



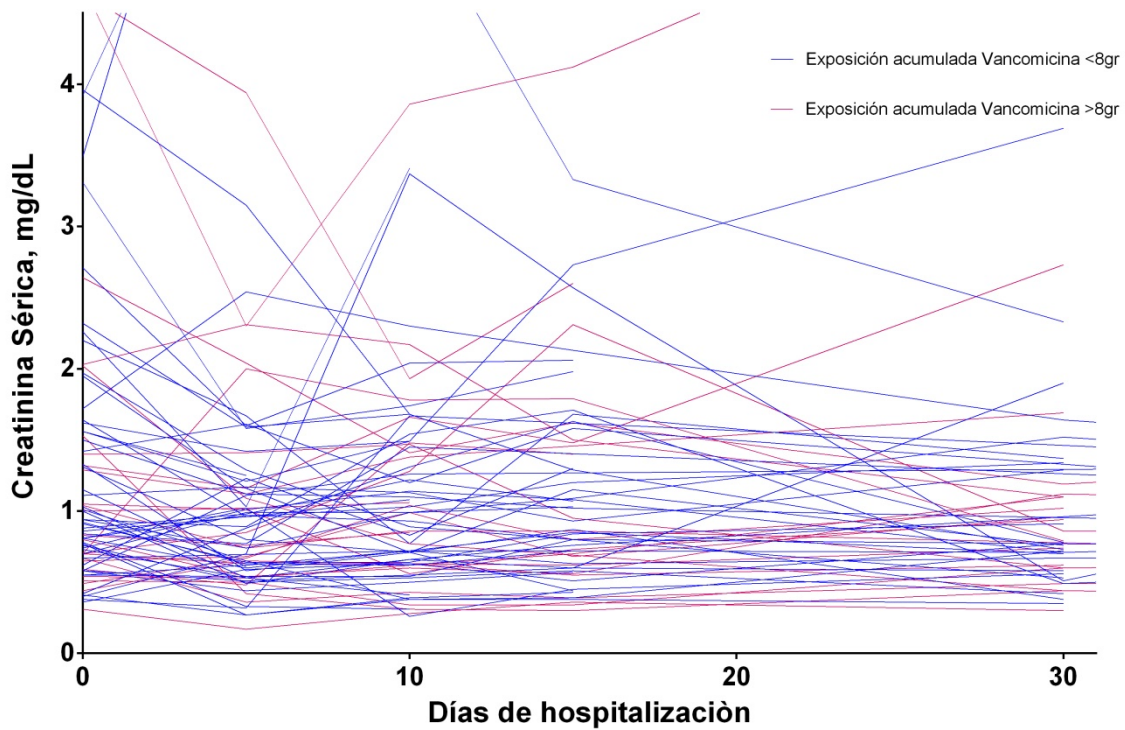
**Figura 4**



En un análisis de modelos mixtos, se analizó el patrón de lesión renal basado en las cifras de creatinina, calculando la pendiente para cada caso. No se encontraron diferencias significativas en las pendientes calculadas de los grupos que desarrollaron lesión renal aguda y aquellos que no. La dosis acumulada y los niveles picos previos a la lesión no tuvieron una asociación con la pendiente del cambio en las creatininas de aquellos pacientes con o sin lesión renal aguda.

**Figura 5**

**Figura. Exposición a acumulada a Vancomicina y Cr sérica**



Como se observa en la figura, varios de los sujetos tuvieron comportamiento erráticos en las pendientes de la creatinina y varios casos de lesión renal no pudieron asociarse a la lesión renal aguda observada.

El principal factor asociado a la dosis acumulada fueron los días de tratamiento. Sin embargo, únicamente los niveles promedio mantuvieron una asociación significativa en un modelo de regresión logística.

**Tabla 3.**

**Modelo de regresión logística.**

**VARIABLES EN LA ECUACIÓN**

		OR	Sig.	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	sexo	1,38	,551	,482	3,924
	edad	,98	,127	,945	1,007
	Niveles_prom_vanco	1,14	,002	1,048	1,234
	Dias_exposicion	1,04	,171	,983	1,103
	Constante	,05	,035		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: sexo, edad, Niveles\_prom\_vanco, Dias\_exposicion.

Como se observa en la tabla, por cada mcg/mL, la razón de momios para el riesgo de lesión renal aguda se incrementó un 14%.

## Discusión

Nuestra población estudiada es muy parecida en lo que respecta a la edad al resto de los estudios que existen sobre lesión renal por vancomicina, de igual manera otro punto que la hace un poco diferente de algunas cortes es el criterio de inclusión donde nosotros incluimos a todos los pacientes que recibieron vancomicina a diferencia del caso de (Cano et al., 2012) donde solo se incluyeron pacientes con neumonía intrahospitalaria tardía, pero es muy similar a los criterios de inclusión de (Lodise et al., 2009).

En lo que respecta a las enfermedades crónicas degenerativas donde la más prevalente en nuestros pacientes es DM2 y HAS, que difiere de los estudios donde se incluyeron pacientes con enfermedades crónicas como el de (Jeffres et al., 2007) donde solo se incluyó pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, donde podemos ver una población parecida a la de nosotros es en la de (Lodise et al., 2009) donde incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 teniendo resultados muy parecidos con presencia de más lesión renal aguda en la población diabética.

En los nefrotóxicos asociados no utilizamos ninguna de las asaciones más descritas en la literatura, si no que fue con carbapenémicos en la que no encontramos significancia estadística entre las dos poblaciones ( $p=0.8$ ), ni con los demás nefrotóxicos que incluimos como IBP ( $p=0.39$ ) y medio de contraste yodado ( $p=0.35$ ).

La función renal previa a la administración de la vancomicina tampoco fue significativamente estadística ( $p=0.93$ ), lo cual difiere a los resultados de los estudios existentes de vancomicina, donde se considera un factor para el desarrollo de lesión renal aguda.

Nuestro desenlace que era la presencia de lesión renal asociada a la administración de la vancomicina se documentó en 28 pacientes (35%), esta incidencia está dentro de lo descritos en otros estudios [Hanrahan et al., 2015, Elyasi et al 2012,



Horey et al., 2012 y Cano et al., 2012]. Uno de los factores que encontramos que determino el desarrollo de esta lesión renal aguda fue los días de exposición siendo de 6.5 (4.8-10) días contra 10 (6.3-13.5) en la población sin lesión renal contra la población con lesión renal respectivamente, presentando un significado estadístico ( $p=0.029$ ), estos resultados respalda lo que se menciona en otros estudios donde la recomendación de días que no parecen estar asociados con lesión renal es de 7 días [Hanrahan et al. 2015; Cano et al. 2012; Wong- Beringer et al. 2011; van Hal et al. 2013; Contreiras et al. 2014].

En lo que respecta a los niveles séricos de vancomicina nosotros decidimos sacar un promedio de los niveles séricos, lo cual es un poco diferente a la metodología de los estudios previos, donde algunos determinan niveles iniciales de vancomicina [Lodise et al.,2009; Cano et al. 2012], nuestro estudio se parece más al de (Barriere et al.,2014) donde también utilizo una dosis promedio de administración de vancomicina encontrando que con niveles de más de 15 se asocia a lesión renal; en nuestra población los niveles para desarrollo de lesión renal son mayores con un promedio  $28.8\pm 11$  contra  $22.5\pm 11$  en los pacientes con lesión renal contra los que no tienen lesión renal respectivamente con una  $p= <0.001$ . Complementando esta información con nuestro modelo de regresión logística nos da un riesgo incrementado en 14% por cada mcg/mL.

Este resultado de los niveles de vancomicina es muy diferente a todos los estudios revisados donde a pesar de la manera tan diferente que se han tomado los niveles de vancomicina todos mencionan que los niveles séricos de vancomicina que se correlacionan con lesión renal son 15 mg/l con índices de similitud de 3.12 a 5.2 [van Hal et al. 2013; Cano et al. 2012]

Nuestro estudio menciona algo que no se había tratado determinar en otros estudios que es si la presencia de una dosis pico de 35 mg/dl, tiene como efecto una presencia mayor de lesión renal nuestro fundamento es que la vancomicina por guías se administran de manera intermitente pero por la características de los pacientes que

presentan procesos infecciosos graves que hemos mencionado previamente permita la aparición de estas concentraciones más altas de vancomicina y su posterior desenlace como lesión renal aunque esto no tuvo significado estadístico  $p=0.13$  si muestra una tendencia que valdría la pena estudiarse.

En la gravedad de la enfermedad nuestro estudio tuvo limitantes, porque a pesar que utilizamos la escala de SOFA para definir los criterios de falla orgánica no calculamos el puntaje de cada paciente para determinar si nuestros resultados respalda con lo que menciona la literatura que a mayor puntaje de gravedad de un paciente, tiene más lesión renal por vancomicina.

Las limitaciones del estudio fueron el tamaño de la población porque solo encontramos una tendencia en las dosis picos antes de la aparición de lesión renal aguda que valdría la pena aumentar nuestra  $n$  para determinar si tiene algún significado estadístico.

Otra limitación del estudio es que no determinamos si existen alguna relación en nuestra población con las dosis de carga utilizadas.

## Conclusiones

La lesión renal aguda inducida por vancomicina tiene como factores de riesgo en nuestro estudio los los días de duración de tratamiento considerándose seguros dentro 6.5 (4.8-10) y la determinación de los los niveles promedio de vancomicina de  $28.8 \pm 11$ , siendo este último resultado en más diferente en comparación de lo reportado en la literatura.

## Referencias

1. Arimura, Y., Yano, T., Hirano, M., Sakamoto, Y., Egashira, N. and Oishi, R. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. *Free Radic Biol Med.*2012; 52: 1865–1873.
2. Barriere, S.L., Stryjewski, M.E., Corey, G.R., Genter, F.C. & Rubinstein, E. Effect of vancomycin serum trough levels on outcomes in patients with nosocomial pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, A retrospective, post hoc, subgroup analysis of the phase 3 ATTAIN studies. *BMC Infect. Dis.* 2014.
3. Cano, E.L. et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP database. *Clin. Ther.* 2012;34, 149–157 .
4. Contreiras, C., Legal, M., Lau, T., Thalakada, R., Shalansky, S. and Ensom, M. Identification of risk factors for nephrotoxicity in patients receiving extended-duration, high-trough vancomycin therapy. *Can J Hosp Pharm.* 2014; 67: 126–132.
5. Davies, S.W., Guidry, C.A., Petroze, R.T., Hranjec, T. & Sawyer, R.G. Vancomycin and nephrotoxicity: just another myth? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013;75, 830–835
6. D’Hoore, E., Neiryck, N., Schepers, E., Vanholder, R., Verbeke, F., Van Thielen, M. *et al.* . Chronic kidney disease progression is mainly associated with non-recovery of acute kidney injury. *J Nephrol.*2015; 28: 709–716.
7. Elyasi, S., Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S. and Mohammadpour, A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.*2012; 68: 1243–1255.
8. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:459–69.
9. Gomes, D.M. et al. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin- tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy.*2014; 34, 662–669.
10. Hanrahan, T., Kotapati, C., Roberts, M., Rowland, J., Lipman, J., Roberts, J. *et al.* Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care.* 2015; 43: 594–599.
11. Hanrahan, T.P. et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. *Crit. Care Med.*2014; 42, 2527–2536 .

12. Hanrahan T, Whitehouse T, Lipman J, Roberts JA. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(3):249–253.
13. Horey, A., Mergenhagen, K.A. & Mattappallil, A. The relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann. Pharmacother*.2012; 46, 1477–1483 .
14. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Therap*. 2007;29(6):1107–1115.
15. Lodise, T.P., Lomaestro, B., Graves, J. & Drusano, G.L. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2008;52, 1330–1336 .
16. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):507–514.
17. Luque, Y. et al. Vancomycin-associated cast nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2017.
18. Minejima, E. et al. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob. Agents Chemother*.2011; 55, 3278–3283 .
19. Ngeleka, M., Auclair, P., Tardif, D., Beauchamp, D. and Bergeron, M. Intrarenal distribution of vancomycin in endotoxemic rats. *Antimicrob Agents Chemother*.1989; 33: 1575–1579 .
20. Nishino, Y., Takemura, S., Minamiyama, Y., Hirohashi, K., Ogino, T., Inoue, M., Okada, S., Kinoshita, H.,. Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin- induced nephrotoxicity in rats. *Free Radic. Res*.2012; 37, 373–379.
21. Oktem, F., Arslan, M., Ozguner, F., Candir, O., Yilmaz, H., Ciris, M. et al. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology*. 2012; 215: 227–233.
22. Oluwatoyin Bamgbola, Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update, *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*.2016;7, (3), 136.
23. Pritchard, L. et al. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am. J. Med*. 2010;123, 1143–1149 .

24. Richardson, J., Scheetz, M. & O'Donnell, E.P. The association of elevated trough serum vancomycin concentrations with obesity. *J. Infect. Chemother.* 2015;21, 507–511.
25. Rosini, J.M. et al. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *AnnPharmacother.* 2015; 49, 6–13.
26. Rutter, W.C., Cox, J.N., Martin, C.A., Burgess, D.R. & Burgess, D.S. Nephrotoxicity during vancomycin therapy in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017;61 .
27. Spadaro, S., Berselli, A., Fogagnolo, A., Capuzzo, M., Ragazzi, R., Marangoni, E. *et al.* Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 95.
28. Van Hal S, Paterson D, Lodise T. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734–744.
29. Vandecasteele, S.J., & De Vriese, S. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney International.* 2010; 77, 760–764.
30. Wicklow, B., Ogborn, M., Gibson, I. and Blydt- Hansen, T. Biopsy-proven acute tubular necrosis in a child attributed to vancomycin intoxication. *Pediatr Nephrol.*2006; 21: 1194–1196.
31. Wong-Beringer, A., Joo, J., Tse, E. and Beringer, P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 37: 95–101.