



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN A LA VANCOMICINA Y EL DESARROLLO
DE DIVERSOS SUBTIPOS DE LESIÓN RENAL AGUDA SEGÚN SU EVOLUCIÓN
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

TESIS
QUE PRESENTA PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA

PRESENTA
DR. JOSUÉ JOSÉ VERGARA JUÁREZ

TUTORES DE LA TESIS
DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL
DR. JOSÉ RICARDO CORREA ROTTER





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 LA EXPOSICIÓN A VANCOMICINA Y LA EVOLUCIÓN DE
LA LESIÓN RENAL AGUDA EN UNA COHORTE DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de enseñanza INCMNSZ



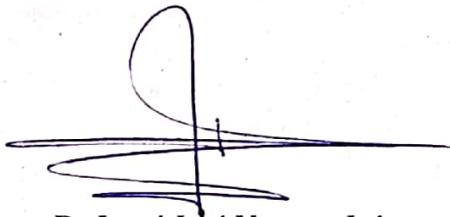
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. José Ricardo Correa Rotter
Profesor titular del curso de Nefrología y jefe del Departamento de Nefrología y
Metabolismo Mineral del INCMNSZ



Dr. Juan Carlos Ramírez Sandoval
Profesor adjunto del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ



Dr. Josué José Vergara Juárez
Residente de tercer año de nefrología INCMNSZ

Resumen	4
Introducción.	5
Planteamiento del problema	11
Pregunta de investigación	11
Justificación.....	11
Objetivos	12
Objetivo general.....	12
Objetivo específico	12
Objetivos secundarios:	13
Material y métodos	13
Metodología.....	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	13
Criterios de eliminación	14
Definición de variables principales	14
Definición de otras variables	15
Cálculo del tamaño de muestra	16
Análisis estadístico	18
Resultados.....	19
Discusión	28
Conclusiones.....	33
Referencias.....	34

Resumen

Introducción: La vancomicina es un antibiótico asociada a varios efectos adversos, incluyendo nefrotoxicidad manifestada por lesión renal aguda, sin embargo, existe información controversial sobre los efectos de la vancomicina en la presentación clínica. La nueva clasificación de la ésta complicación, según los cambios longitudinales de la creatinina sérica podría identificar diferentes factores de riesgo y pronóstico asociados a exposición a vancomicina.

Objetivos: Revisar las características clínicas, incluyendo el cambio en creatinina sérica, después de la exposición a vancomicina en pacientes hospitalizados, con la finalidad de identificar el tipo y los factores de riesgo asociados a diferentes subfenotipos de lesión renal aguda asociada.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva de 2017 a 2019, en la cual se incluyeron 361 pacientes que recibieron por más de 4 días vancomicina intravenosa. Fueron excluidos pacientes con enfermedad renal crónica G5 o en diálisis. Definimos lesión renal aguda según los criterios de KDIGO, monitoreamos la presencia de lesión renal aguda durante las primeras 72 horas después de 4 días de administración de vancomicina

Resultados: Se incluyeron 361 sujetos. En los sobrevivientes de la cohorte (332/361,94%), se identificaron 4 fenotipos según la trayectoria de la creatinina sérica (CrS) después de la exposición a la vancomicina: (1) **Sujetos sin desarrollo de lesión renal aguda** después de la exposición a vancomicina (n=241,72%); (2) **lesión renal aguda progresiva asociada a vancomicina** (n=19, 6%): sujetos con un aumento súbito en la creatinina sérica, generalmente >3 veces el basal, no asociada a otros factores clínicos evidentes, los cuales tuvieron una media de exposición a vancomicina de 10 días (RIC 7-18) y 2 casos con biopsia renal con lesión tubulo-intersticial; (3) **lesión renal aguda persistente** (n=55, 17%). La mayoría los pacientes tuvieron una elevación de la creatinina sérica <1 mg/dL, usualmente con la presencia de otros factores de riesgo de lesión renal aguda (al ingreso hospitalario, recaída de sepsis, drogas nefrotóxicas, sangrado); (4) **lesión renal aguda reversible** (N=17, 5%): sujetos con LRA asociada a sepsis quienes tuvieron exposición a vancomicina y mostraron recuperación completa sin nuevos eventos de recaídas. En un análisis multivariado, los factores de riesgo para el grupo de *lesión renal aguda progresiva asociada a vancomicina* (grupo 2) fue la pendiente en las concentraciones de vancomicina en los días 2-4 post-tratamiento (OR 2.0 IC 95% 1.22-2.7) y la creatinina sérica basal (OR 1.7 IC 95% 1.1-2.8). A los 90 días de seguimiento, los sujetos con *lesión renal aguda progresiva* tuvieron una recuperación renal (sólo 92% sin evidencia de evolución a enfermedad renal crónica (ERC)). Los sujetos con *lesión renal aguda persistente* tuvieron un alta frecuencia de ERC (78% ERC G3). La dosis acumulada y la duración de la terapia con vancomicina no tuvieron asociación con la ocurrencia de LRA en ninguno de los grupos.

Conclusiones: La lesión renal aguda asociada a vancomicina tiene diferentes patrones de presentación clínica. La *lesión renal aguda progresiva* puede predecirse por un cambio súbito en las primeras mediciones de las concentraciones de vancomicina, tiene un comportamiento abrupto y probablemente refleje una toxicidad directa. La *lesión renal aguda persistente* fue multifactorial, tuvo un alto riesgo de enfermedad renal crónica leve a los 90 días y tuvo concentraciones altas de vancomicina previo al evento de lesión renal.

Introducción

La vancomicina es un antibiótico de la familia de los glicopéptidos, con un peso de 1446 Daltons; su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de la pared bacteriana por medio de la formación de un complejo con la mureína peptidasa que evita la formación del peptidoglicano (Nishino et al, 2003). Es uno de los antibióticos más utilizados en la actualidad por el aumento de las infecciones por *Staphylococcus Aureus* meticilino resistente. Con la mayor prescripción de este antibiótico, la frecuencia de eventos adversos ha aumentado, siendo uno de los más relevantes la nefrotoxicidad manifestada como lesión renal aguda (Oktem et al., 2005). Existen diversas definiciones de lesión renal aguda, la más aceptada según las guías internacionales KDIGO, la definen como la elevación de la creatinina sérica basal igual o mayor a 0.3 mg/dl, o un deterioro igual o mayor del 50% de la tasa de filtración glomerular (KDIGO, 2009).

Existen varios mecanismos fisiopatológicos propuestos de lesión renal asociada al uso de vancomicina, explorados en modelos animales. Entre estos se encuentra el relacionado a 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). En concordancia con esta hipótesis, algunos antioxidantes como la erdoesteina, en modelos animales expuestos a vancomicina, tiene un efecto nefroprotector (Oktem et al., 2005). Otro mecanismo propuesto es la despolarización de la membrana mitocondrial directamente por efecto de la vancomicina, lo cual libera el citocromo C y activa la caspasas 9 y 3, ambas vinculadas a la vía de la apoptosis (Arimura et al., 2012). Así, la vancomicina está asociada a tres vías de nefrotoxicidad por medio del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y las vías de la apoptosis. (Tabla 1)

Tabla 1.

Mecanismos propuestos de lesión renal por vancomicina
Estrés oxidativo y radicales libres
Disfunción mitocondrial
Apoptosis

La correlación de estas vías de daño previamente mencionadas con los hallazgos histopatológicos, son inespecíficas al presentarse frecuentemente como pérdida y esfacelamiento del epitelio tubular renal, los cuales son los cambios histopatológicos del diagnóstico clínico de necrosis tubular aguda. Recientemente se ha logrado teñir por medio de tinciones especiales, la vancomicina en biopsias renales de pacientes con necrosis tubular aguda, apreciándose la formación de conglomerados con uromodulina tubular (Wicklow et al.,2006).

Existe controversia en los factores de riesgo de lesión renal asociados a la exposición por vancomicina. Entre los más importantes se encuentran:

1. **Dosis de “carga”.** La primer dosis de la vancomicina estandarizada por las recomendaciones de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) es de 25 a 30 mg por Kg de peso. Algunos estudios han sugerido que la primer dosis pudiera originar lesión renal. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de 1330 pacientes que recibieron vancomicina en un departamento de urgencias, se encontró una frecuencia de lesión renal aguda de 5% de pacientes que recibieron dosis mayores a 30 mg por kg de peso (Rossini et al.,2015).
2. **Dosis diarias mayores.** Existe controversia entre una relación lineal directa positiva entre los gramos diarios administrados y el riesgo de lesión renal aguda. Algunos estudios sugieren que pacientes con dosis estándares de vancomicina entre 1 a 2 gramos al día tienen un riesgo de lesión renal de 10 a 20% menor, en comparación

con aquellos que reciben dosis más altas de 3 gramos, en los cuales la incidencia aumenta al 30 a 40% (Elyasi et al., 2012). Actualmente, la dosis máxima de vancomicina al día recomendada es de 4 g. Dosis mayores se correlacionan con la aparición de lesión renal aguda en un 35% (Lodise et al., 2008).

3. **Duración de la exposición a vancomicina.** Algunos estudios han reportado que los días de administración de vancomicina no están asociados a lesión renal aguda. Sin embargo, varios de estas observaciones se limitan en su mayoría a 5 a 7 días de tratamiento. Otros expertos sugieren que una duración “segura” de vancomicina ocurre hasta los primeros 7 días de tratamiento, pues por cada día más después de este periodo, existe un incremento en el riesgo de 4 a 12% para presentar lesión renal aguda (Lodise et al., 2008).
4. **Gravedad de la sepsis concomitante a la administración de vancomicina.** Pacientes que reciben vancomicina por alguna enfermedad leve desarrollan lesión renal en menos del 5%. En contraposición, pacientes con mayores puntajes en escalas de APACHE II o SOFA tienen una mayor incidencia de presentar lesión renal aguda por nefrotoxicidad, explicado por cambios hemodinámicos y la presencia de factores de inflamación asociados a la sepsis, mas que a la toxicidad del fármaco (Ngeleka et al.,1989). En modelos animales, la presencia de endotoxemia está asociada a mayores niveles de vancomicina en tejido renal (Ngeleka et al.,1989).
5. **Obesidad.** La obesidad provoca cambios en la distribución de la vancomicina comparada con pacientes sanos pues dosis habituales de 2 gramos al día tienen una mayor frecuencia de niveles séricos mayores de 20 mg/l en pacientes con IMC igual o mayor a 30 kg/m² (Richardson et al.,2015).

6. **Enfermedad renal crónica.** Muchos pacientes que reciben vancomicina tienen enfermedad renal crónica previa, la cual aumenta el riesgo de presentar lesión renal aguda un 9% comparado con un 2% en la población sana. Además, la enfermedad renal crónica previa está asociada a desenlaces adversos tales con una menor tasa de recuperación renal y un mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal previa (Spadaro et al. 2015).
7. **Nefrotóxicos concurrentes.** Desde la introducción de la vancomicina, se ha especulado que el mecanismo de nefrotoxicidad está asociada a la administración de otros nefrotóxicos, siendo la más conocida con aminoglucósidos. 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).

En la tabla 2 se resumen los factores de riesgo asociados a la lesión renal inducida por vancomicina.

Tabla 2

Factores de nefrotoxicidad	
Relacionados a la vancomicina	Dosis de carga
	Dosis diaria
	Duración del tratamiento
Relacionados al paciente	Obesidad
	Gravedad de la sepsis
	Enfermedad renal crónica
	Administración conjunta de nefrotóxicos

Una de las áreas de incertidumbre entre los factores de riesgo asociados a lesión renal por vancomicina es el método de administración pues las guías recomiendan la administración intermitente como método de elección (IDSA, 2011). Los estudios comparativos entre la administración intermitente y la administración continua de vancomicina guiado por modelos cinéticos del teorema bayesiano tienen resultados muy diferentes lo cual dificulta concluir si alguno de los dos métodos tiene mejores desenlaces renales o impacto en la mortalidad (Gomes et al.,2014).

Los niveles de vancomicina no parecen estar consistentemente relacionados con el desarrollo de lesión renal aguda, principalmente porque la metodología utilizada para la determinación de niveles séricos no es homogénea entre los estudios, algunos realizan la 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 (Lodise et al., 2008).

Recientemente, el consenso internacional para el tratamiento de la lesión renal aguda ha propuesto una nueva clasificación basada en la evolución de la lesión renal aguda según la trayectoria longitudinal de las cifras creatinina sérica y el volumen urinario (Kellum et al., 2021). Tres fenotipos de evolución se han definido: (1) lesión renal aguda asociada a una elevación ascendentemente rápida y progresiva, (2) deterioro rápidamente reversible después del diagnóstico de la injuria, (3) elevación persistente sin rápida mejoría, la cual incluye aquellos casos con mejoría lenta en un patrón de “meseta”, sin cambios drásticos en la creatinina sérica durante la evolución así como aquellos casos con fluctuaciones. Aunque la nueva propuesta de clasificación según su evolución no está suficientemente validada, es posible que el daño asociado a la exposición de vancomicina pudiera estar asociada a diferentes trayectorias. Por ejemplo, pudiera ocurrir que la evolución de la lesión renal aguda con una trayectoria de creatinina sérica rápidamente ascendente estuviera

asociada a una aplicación de dosis altas de vancomicina en “bolo”. En contraposición, pudiera ocurrir que un patrón de evolución de creatinina sérica lentamente ascendente estuviera asociada a niveles de vancomicina persistentemente altos. Así, la nueva clasificación de la evolución de la lesión renal aguda según los cambios longitudinales de la creatinina sérica podría identificar diferentes factores de riesgo y pronóstico asociados a la exposición a vancomicina.

Planteamiento del problema

La vancomicina es un antibiótico ampliamente utilizado para tratar infecciones por microorganismos gram positivos. El mejor parámetro para determinar la actividad de este antibiótico es un área bajo la curva de la concentración mínima inhibitoria mayor de 400. Sin embargo, rara vez se realiza esta determinación en la práctica clínica y lo que se realiza es un monitoreo con niveles séricos pre-dosis, los cuales han demostrado una correlación con la concentración mínima inhibitoria en estudios con población pediátrica. Sin embargo, la trayectoria de la lesión renal asociada hasta nuestro conocimiento no ha sido descrita y los fenotipos de evolución de renal aguda es un tipo de clasificación reciente. No se conoce si la heterogeneidad en los estudios clínicos en los cuales se define el riesgo de asociación o causalidad de vancomicina y el daño renal, pudieran tener resultados conflictivos al no considerar la evolución del daño renal mismo.

Pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre la exposición a la vancomicina y los diferentes subfenotipos de lesión renal aguda según su evolución clínica basada en las trayectorias de la creatinina sérica?

Justificación

La vancomicina es uno de los principales tratamientos para las infecciones por gram positivos y, desde su introducción en 1958, ha ido aumentando su empleo por la presencia de *S. Aureus* meticilino resistente. Los estudios publicados sobre la toxicidad de la vancomicina y el riesgo de lesión renal aguda tienen resultados contradictorios dado que

los niveles de nefrotoxicidad pueden tener una correlación variable con el riesgo de desarrollar lesión renal. De igual forma, otros nefrotóxicos asociados al uso de vancomicina son principalmente son antibióticos y no se han reportado otros nefrotóxicos comúnmente utilizados como es el caso del medio de contraste iodado. Por tal motivo, es importante determinar el riesgo asociado a la exposición de la vancomicina y los diversos fenotipos de evolución renal aguda según la trayectoria longitudinal de la creatinina sérica. Los resultados de este estudio permitirán discernir diferentes factores de riesgo para cada uno de los grupos basados en la evolución de la lesión renal aguda. Otros de los beneficios de estudios es la formación de recursos humanos en investigación, pues constituye la tesis de grado de uno de los investigadores .

Objetivos

Objetivo general

Determinar la asociación entre la exposición a la vancomicina y los diferentes subfenotipos de lesión renal aguda según su evolución clínica basada en las trayectorias de la creatinina sérica.

Objetivo específico

Determinar la asociación entre la exposición a vancomicina utilizando las mediciones longitudinales séricas de vancomicina y los diferentes subfenotipos de lesión renal aguda según su evolución clínica, basada en las trayectorias de la creatinina sérica, en una cohorte de pacientes hospitalizados con infecciones graves en el INCMNSZ.

Objetivos secundarios:

Determinar el riesgo de enfermedad renal crónica según los subfenotipos subfenotipos de lesión renal aguda .

Determinar la asociación entre la exposición a vancomicina y la gravedad de la lesión renal aguda, según la clasificación de la KDIGO y el requerimiento de terapia sustitutiva.

Material y métodos

Metodología

Cohorte retrospectiva del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2019, en la cual se incluyeron 361 adultos >18 años que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Tratamiento por más de 4 días con vancomicina intravenosa intrahospitalaria por infección grave.
- Tres o mas mediciones de creatinina sérica durante el seguimiento
- Medición de las concentraciones de vancomicina sérica después del inicio del tratamiento en ≥ 2 ocasiones

Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, previa al tratamiento con vancomicina con una tasa de filtrado glomerular $< 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (KDIGO G5, incluyendo pacientes en prediálisis o en terapia sustitutiva de la función renal),
- Pacientes con desarrollo de lesión renal aguda al momento del inicio de la vancomicina
- Historia de trasplante renal.

- Presencia de embarazo.
- Sujetos con historia de amputación de alguna extremidad (por la subestimación de la función renal)
- Pacientes con información clínica incompleta.

Criterios de eliminación

- Se eliminaron del análisis a los pacientes fallecidos dentro de los primeros 30 días del inicio de la vancomicina, pues una gran cantidad de estos pacientes tuvieron cambios drásticos en la función renal probablemente no asociado a la exposición a la vancomicina misma
- Pacientes con un segundo evento repetido de lesión renal aguda asociada a la exposición a la vancomicina

Definición de variables principales

Definimos lesión renal aguda según los criterios de KDIGO utilizando una elevación de creatinina ≥ 0.3 mg/dL con respecto al basal. El gasto urinario horario diario no estuvo disponible en 214 sujetos, por lo cual este criterio no fue utilizado en la definición. La evolución de la lesión renal aguda fue definida según la trayectoria de la creatinina sérica, de acuerdo a las recomendaciones del grupo ADQI.(Chawla,2017). Se utilizaron los siguientes fenotipos: lesión renal aguda progresiva (incremento rápido y ascendente de la creatinina sérica en días seriados, con cambio en el grado de severidad en la escala de AKI KDIGO de en menos de 48 horas al diagnóstico de la lesión), lesión renal aguda rápidamente reversible (resolución de la lesión renal aguda con regreso a la creatinina sérica basal en menos de 48-72 horas) y lesión renal aguda persistente (sujetos que no cumplen las dos deficiones previas, pero que persisten con lesión renal aguda los 7 días previos al diagnóstico de la lesión renal) (Chawla et al 2017).

Definición de otras variables

Gravedad de lesión renal aguda (variable cualitativa ordinal):

De acuerdo al criterio de concentración de creatinina sérica de las guías de KDIGO de 2012(KDIGO, 2017):

- Grado 1: >0.3 mg/dl o 1.5-1.9 veces la creatinina sérica basal
- Grado 2: 2.0-2.9 veces la creatinina sérica basal
- Grado 3: ≥ 3.0 veces la creatinina sérica basal, creatinina sérica >4.0 mg/dl o inicio de terapia de reemplazo renal.

*No se utilizó el criterio de volumen urinario debido a que no se contó con dicha información.

Requerimiento de terapia de reemplazo renal (variable cualitativa nominal): Inicio de terapia de reemplazo renal en modalidad de diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Recuperación de la función renal (variable cualitativa nominal): Disminución espontánea de concentración de creatinina sérica a niveles basales.

Las variables de interés principales fueron los valores diarios de creatinina sérica, concentración diaria de vancomicina y tasa de filtrado glomerular estimada a los 30, 60 y 90 días de egreso.

Se analizaron otras 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 sérica en el momento de aplicación de la vancomicina, indicación, creatinina sérica del día 1, 5, 10, 15, 30, 60, 90, las concentraciones de vancomicina sérica predosis, los días de tratamiento y su relación con las concentraciones, la ocurrencia de lesión renal previa al inicio de la vancomicina, la administración conjunta de carbapenémicos, inhibidores de la bomba de protones, medio de contraste yodado, diuréticos y presencia de fallas orgánicas al inicio de la administración de vancomicina.

Se definió el grado de falla orgánica por medio del puntaje de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). El cual define las siguientes

- Falla respiratoria: $PaO_2/FiO_2 < 400$ mm de Hg.
- Falla hematológica: plaquetas $< 150 \times 10^3 / \mu L$.
- Falla hepática: bilirrubina sérica > 1.2 mg/dL.
- Falla cardiovascular: presión arterial media ≤ 70 mm/Hg.
- Falla renal: creatinina sérica > 1.2 mg/dL.

Se realizó un cálculo de días de tratamiento con la fecha de los niveles de vancomicina después de su inicio, así como cálculo de la dosis promedio de vancomicina durante toda la terapia. Se identificaron los pacientes que tuvieron lesión renal aguda durante los primeros 90 días y que cumplían con la definición de elevación de la creatinina sérica en más de 0.3 mg/dl. Igual se determinó el nivel más alto de vancomicina sérica previo a la aparición de lesión renal.

Cálculo del tamaño de muestra

Hasta donde tenemos conocimiento, no existen estudios que hayan asociado la evolución de lesión renal aguda posterior a la exposición a vancomicina en pacientes hospitalizados, pero se ha reportado una frecuencia del 7% al 50% de eventos de lesión renal aguda

asociados a vancomicina, ya sea al ingreso o durante la hospitalización. Se estimó que el riesgo asociado a la exposición a vancomicina pudiera incrementar el riesgo de lesión renal aguda de un 30 a un 50% respecto a los pacientes sin exposición. Así, consideramos que los pacientes con exposición a la vancomicina pudieran tener un incremento del 11% al 17% en la frecuencia de lesión renal aguda comparado con el riesgo de lesión renal aguda general en el INCMNSZ.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con la siguiente fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1 - P_1) / P_1 + (1 - P_2) / P_2}{(\ln(1 - \epsilon))^2}$$

En donde P1 (riesgo de lesión renal aguda intrahospitalaria)=0.11

P2 se estima en un riesgo asociado a la exposición a la vancomicina =0.17

Se estima una precisión de 50% (ϵ)=0.50

Y una seguridad del 95%(z=1.96)

Así, el tamaño de muestra calculado total fue de 524 pacientes. Desafortunadamente, durante el periodo no fue posible completar el tamaño de muestra planeado inicialmente.

Análisis estadístico

La distribución de las variables fue realizada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La estadística descriptiva fue expresada como medianas (con rango intercuartilar) para las variables cuantitativas y número (%) para las variables categóricas.

Para el desenlace principal, se dividió a la población en 3 grupos de acuerdo a la trayectoria de la creatinina sérica: lesión renal progresiva, lesión renal rápidamente reversible y lesión renal persistente. El grado de interacción entre las concentraciones seriadas de vancomicina se realizó según su pendiente (valor β) según el análisis de modelos mixtos.

Se realizó la estimación del tiempo para presentar cada uno de los fenotipos de evolución de la lesión renal, según el grado de exposición a la vancomicina con la prueba de log Rank. También, se calculó la razón de momios (Odd Ratio) por regresión logística para presentar cada uno de los fenotipos de la lesión renal según la pendiente en las concentraciones de la vancomicina. Para los desenlaces secundarios se compararon por prueba de sobrevida Cox, utilizando como tiempo al evento los días entre la hospitalización y el evento de LRA. Los análisis fueron realizados con SPSS 28 (California, EUA) y graphpad Prism version 9(California, EUA).

Resultados

Fueron revisados 1290 sujetos que recibieron vancomicina intravenosa durante el periodo.

De estos, se incluyeron 361 pacientes (28%).

Las causas de exclusión fueron la presencia de enfermedad renal crónica grado 5 (tasa de filtrado glomerular <16 mL/min/1.73m²; n=322), aplicación por menos de 4 días de tratamiento (n=748, 58%) y seguimiento incompleto en el expediente clínico (n=20).

En la tabla 1, se resumen las principales características de la cohorte.

Tabla 1.

Características de la cohorte (n=361)	
Mujeres, n (%)	155 (43)
Edad, años	58 (47-69)
IMC, Kg/m ²	26 \pm 6.38
Hipertensión arterial, n (%)	76 (21)
DM2, n(%)	75 (21)
Creatinina sérica basal, mg/dL	0.9 (0.7-1.6)
Tasa de filtrado glomerular, mL/min/1.73m ²	69 (42-104)
Dosis inicial administrada de vancomicina, mg/día	759 (442-1035)
Otros medicamentos	
Inhibidor de bomba de protones n (%)	72 (20)
Carbapenémicos, n (%)	314 (87)

Diuréticos, n (%)	108 (30)
Medio de contraste iodado, n (%)	94(26)
Falla orgánica	
Hemodinámica, n (%)	102(28)
Hematológica, n (%)	76(21)
Respiratoria, n (%)	72(20)
Renal, n (%)	65(18)
Gastrointestinal, n (%)	83(23)
Decesos, n (%)	29 (8)
Requerimiento de ventilación mecánica	72 (20)

Como se observa en la tabla, 332 (92%) de los pacientes sobrevivieron a los 28 días de la hospitalización, 29 (8%) fallecieron por una causa asociada a la sepsis. Los pacientes fallecidos fueron eliminados del análisis de evolución de lesión renal aguda. En total, 91 pacientes (27%) presentaron lesión renal aguda después de 4 días de exposición a vancomicina y sobrevivieron más de 30 días posteriores al ingreso a hospitalización.

El análisis de la evolución de la lesión renal aguda mostró que 19 pacientes (19/332, 6%) mostraron *lesión renal aguda progresiva* con aumento en la gravedad en menos de 72 horas, 17 (17/332, 5%) , *lesión renal aguda rápidamente reversible*, 55 (17%), *lesión renal aguda persistente* (patrón en meseta o fluctuante, sin tener criterios de los otros dos subgrupos) y 241 (73%) sujetos expuestos a vancomicina no desarrollaron lesión renal aguda durante el seguimiento. En la tabla 2 se resumen las características clínicas de los principales fenotipos según su tipo de evolución.

Tabla 2. Características de los pacientes según la evolución de lesión renal aguda (LRA) y aquellos expuestos a vancomicina sin este desenlace.

Característica	LRA progresiva (n=19)	LRA persistente (n=55)	LRA reversible (n=17)	Sin lesión Renal aguda (n=241)	p
Edad, años	53±15	62±16	53±15	58±18	0.12
Mujeres, n (%)	8 (42)	29 (53)	8 (49)	110 (46)	1.00
Talla, m	1.67 (1.5-1.7)	1.63 (1.50-1.69)	1.61 (1.55-1.64)	1.60 (1.55-1.65)	0.52
Peso, kg	69 (60.5-80)	66 (59-81)	62 (54-80)	62.5 (55-76.5)	0.19
DM2, n(%)	4 (21)	39(70)	5(30)	27 (11)	0.01
Falla hemodinámica al ingreso, n (%)	8 (29)	51 (92)	4(26)	39(16)	0.01
Falla hematológica, n(%)	3 (20)	13 (24)	3 (17)	57(23)	0.29
Falla gastroenterológica, n (%)	3 (20)	10 (18)	4 (22)	72(23)	0.44
Promedio de niveles de vancomicina, mcg/mL	28.8±11	36.8±10	39±8	22.5±11	<0.001
Sujetos con concentración máxima de vancomicina predosis mayor a 35	13 (46%)	17(31)	5(32)	67 (28%)	0.13

mcg/mL durante seguimiento, n (%)					
Dosis total acumulada de vancomicina, gramos	8.4 (5.3-12.1)	7.9 (4.9-12)	8.0 (10-15)	10.2 (4-12.5)	0.21
TFG basal, mL/min/1.73m ²	76 (39-111)	78 (60-110)	65 (60-119)	65 (43-103)	0.93
Días de exposición, días	10 (6.3-13.5)	4 (5.3-11)	8 (2-9)	6.5 (4.8-10)	0.29

- Se muestran los valores de P según la prueba de ANOVA o χ^2 según el tipo de variable

A continuación se describen cada uno de los grupos según la evolución:

Lesión renal aguda progresiva.

Correspondió a 6% de los pacientes (n=19). Este grupo presentó un abrupto incremento en la creatinina sérica en menos de 72 horas del diagnóstico de lesión renal aguda. La evolución mostró un incremento rápido en las cifras de creatinina sérica durante los primeros tres días (pendiente (β) de la curva +0.9 mg/dL/día \pm 1.2 mg/dL/día durante los primeros 3 días después del diagnóstico). No se encontró asociación a factores clínicos tales como diabetes, hipertensión, inmunosupresión o tipo de infección. En lo que respecta con la exposición a vancomicina, la media fue de 10 días (intervalo intercuartilar 7-18). Se realizaron 2 biopsias renales en este grupo con reporte histopatológico de lesión tubular con infiltrado inflamatorio del 10% y 15% en cada una de las biopsias, con fibrosis <5% en ambas. En ambos casos, la realización de la biopsia fue por la sospecha de síndrome riñón-pulmón (vasculitis) la cual fue descartada.

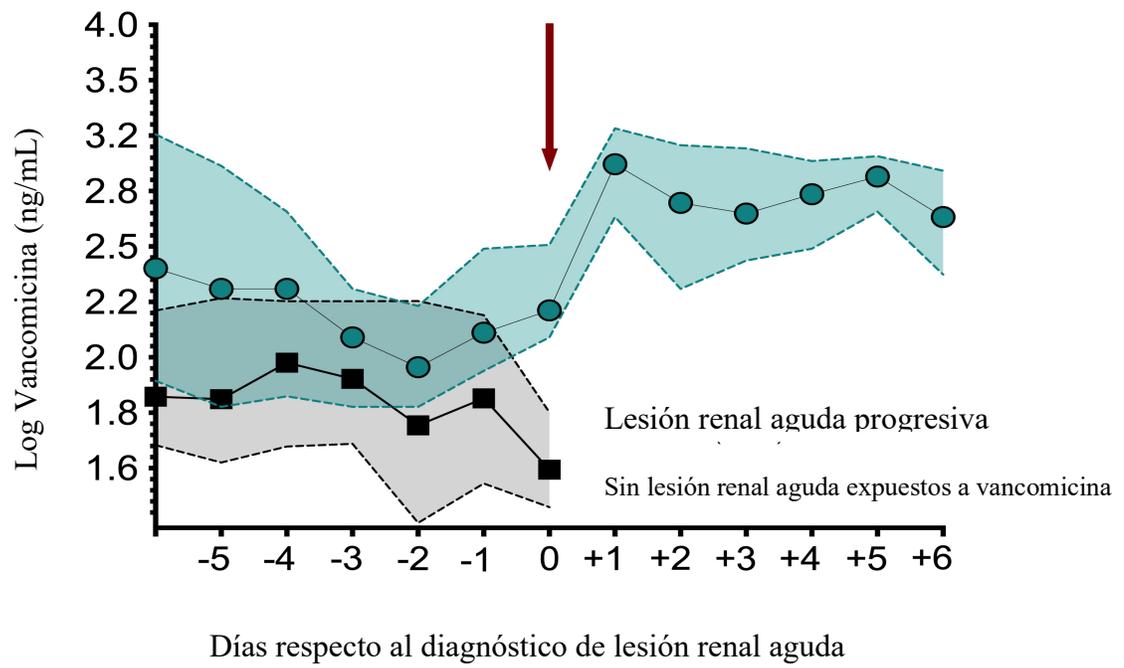
Tabla 2. Análisis multivariado de regresión logística para predecir “lesión renal aguda progresiva”

Factor clínico	Razón de momios (OR)	IC 95%	P
Edad, años	0.6	0.5-2.3	0.15
Hombre, sí	1.0	0.8-1.8	0.61
Creatinina pre-vancomicina mayor 0.6 mg/dL, sí	1.7	1.1-1.8	0.01
Dosis carga vancomicina, g/peso	1.1	0.5-15.2	0.56
Dosis acumulada de vancomicina, gramos	1.2	0.5-6.8	0.14
Duplicación de concentraciones de vancomicina antes del diagnóstico de lesión renal aguda, sí	2.0	1.2-2.7	<0.001

Un factor de riesgo asociados a este tipo de evolución fue la duplicación en los niveles séricos de vancomicina entre las 24 a 72 horas antes de la aparición de la lesión renal aguda (OR 2.0, IC 95%: 1.2-2.7, $P < 0.001$). En la figura 1 se muestra el cambio en las concentraciones de vancomicina desde el inicio de la exposición. Otro factor con el que se encontró relación fue la creatinina sérica pre tratamiento con vancomicina (OR 1.7, 95% CI 1.1-2.8), cada elevación 0.1mg/dL de la creatinina sérica arriba del valor de 0.6 incrementó el riesgo en un 70%.

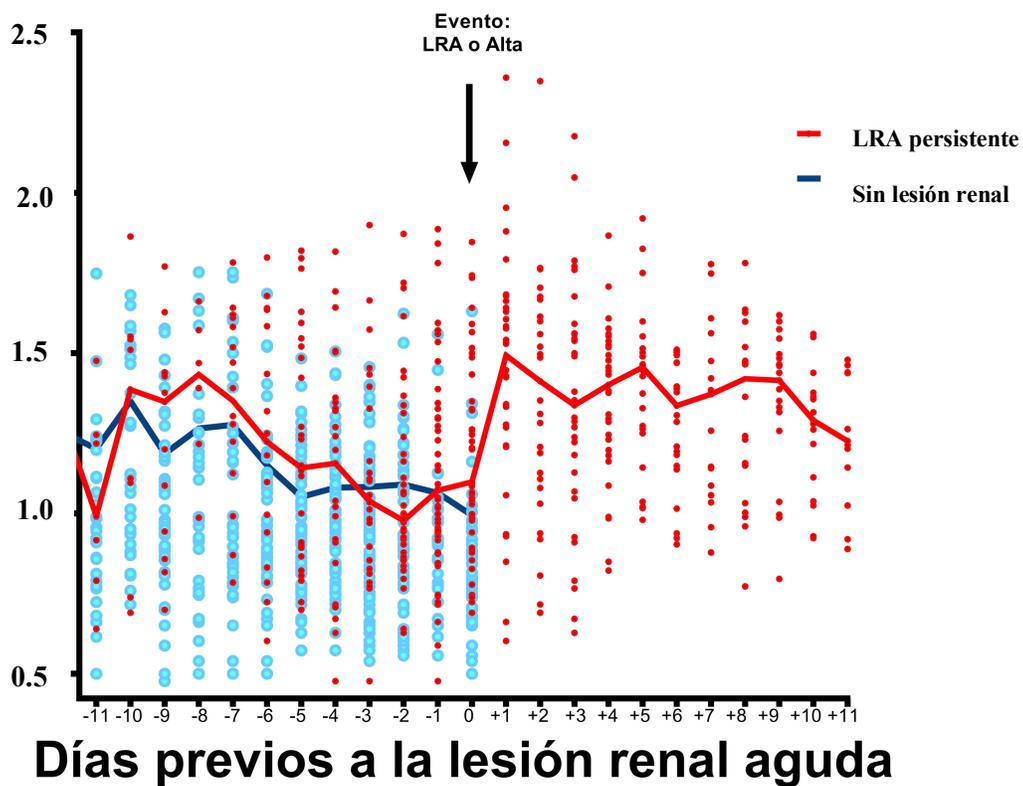
El tratamiento en todos estos casos fue la suspensión de la vancomicina, excepto en 3 sujetos en los cuales se reinició posterior a observar concentraciones de vancomicina menores de 15 ng/mL. En el seguimiento a los 90 días después de la hospitalización, 15 (78%) de los sujetos tuvieron una recuperación total con una TFG > 60 ml/min/1.73m²; los 4 sujetos restantes (22%) presentaban enfermedad renal crónica grado G3 por filtración glomerular y no se contó con determinaciones de proteinuria o albuminuria.

Figura 1. Cambio en las concentraciones de vancomicina en el grupo con lesión renal aguda progresiva. Las áreas sombreadas marcan el IC al 95%.



Lesión renal aguda persistente

En este tipo de evolución de lesión renal aguda representó un total de 17% (n=55) de los casos y ocurrió con fluctuaciones irregulares en las cifras de la creatinina sérica. Al revisar el expediente clínico, el diagnóstico de la lesión renal aguda fue usualmente asociado a otros factores; entre estos se encuentran la reaparición de la sepsis, otras drogas nefrotóxicas, contraste endovenoso, inestabilidad hemodinámica o sangrado



En este grupo, los factores de riesgo asociados en el análisis multivariado fueron: la edad, la presencia de inestabilidad hemodinámica, diabetes y el número de días de estancia hospitalaria. En el análisis univariado, los valores promedio de los niveles de vancomicina previos al evento estuvieron asociados al desarrollo de este patrón (por cada 10ng/mL mayor a concentraciones de 10 ng/mL, el riesgo se incrementó un 60% ; OR 1.6, 95% CI 1.1-1.35). Sin embargo, al ajustar a 2 factores de riesgo, perdió significancia estadística (OR 4.2, CI 95%: 0.96-10.1, p=0.15, Tabla 2). Los desenlaces a los 90 días de exposición fueron los siguientes: 6 (10%) tuvieron una recuperación completa con una TFG >60 ml/min/1.73m² y 49 (90%) tuvieron enfermedad renal crónica grado 3, con una TFGe entre 60 y 30 ml/min/1.73m².

Factor clínico	Razón de momios (OR)	IC 95%	P
Edad, años	1.2	1.1-2.8	0.01
Hombre, sí	1.0	0.8-1.3	0.41
Inestabilidad hemodinámica, sí	1.7	1.01-5.2	0.04
Diabetes, sí	1.8	1.1-2.6	<0.01
Creatinina pre-vancomicina mayor 0.6 mg/dL, sí	1.1	0.91-3.6	0.11
Dosis carga vancomicina, g/peso	1.0	0.5-15.2	0.56
Dosis acumulada de vancomicina, gramos	1.2	0.3-5.8	0.14
Dosis promedió de vancomicina, por cada 10 ng/mL	2.0	0.96-10.1	0.15

Lesión renal aguda reversible

Este subfenotipo presentó una rápida mejoría de la función renal después del tratamiento de vancomicina. Un total de 29 (9%) de los pacientes presentaron este comportamiento. La lesión renal frecuentemente coexistió en asociación a sepsis grave en 27 (93%), con niveles pico de >45 ng/dl al momento de la lesión renal aguda en 18 pacientes (62%). En la mayoría de los casos el inicio de norepinefrina, el aumento en el balance hídrico y la suspensión temporal de la vancomicina se asoció a un rápido decremento en las cifras de creatinina sérica.

Pacientes sin lesión renal aguda expuestos a vancomicina

En este grupo no hubo cambios significativos en la creatinina sérica, siendo un total de 229 (68%). La exposición a vancomicina tuvo un rango de 14 a 90 días. A pesar de la dosis acumulada, no se observó lesión renal aguda. En la mayoría de los casos con tratamiento por vancomicina por más de 15 días, hubo medición de concentraciones séricas de vancomicina por lo menos una vez por semana (222, n=97%).

En todos los subfenotipos presentados, la dosis total acumulada de vancomicina y la duración de la terapia no fueron factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda.

Discusión

En este estudio de cohorte de sujetos hospitalizados por infecciones graves en un centro de referencia, se describe la presentación clínica y los factores de riesgo para el desarrollo de diversos fenotipo de lesión renal aguda asociada a vancomicina en sobrevivientes de infecciones graves. Los hallazgos más relevantes de este estudio son: (1) según la definición actual de lesión renal aguda, un 28% de los pacientes la presentaron, (2) la mayor parte de los casos (60%, n=55/91) tuvieron una evolución persistente, generalmente asociados a factores clásicos de riesgo de daño renal tales como edad avanzada, diabetes o gravedad de la sepsis, y con una fuerza de asociación baja con respecto a la exposición a la vancomicina, (3) el 20% (n=19/91) presentaron un deterioro progresivo de la función renal, que ameritó una suspensión total de la vancomicina y el cual fue reversible después de 90 días, cuya evolución probablemente representen los pacientes con un daño directo por el fármaco, y (4) el 19% (n=17/91) de los casos tuvieron una lesión renal aguda rápidamente reversible, generalmente asociada a factores hemodinámicos y cuya asociación con toxicidad directa por vancomicina parece improbable.

La vancomicina clásicamente se ha asociado a lesión renal aguda como se menciona en en los estudios como el de Barriere (Barriere et al.,2014). La presencia de lesión renal aguda en esta cohorte de pacientes hospitalizados expuestos al fármaco, fue del 28%. Esta frecuencia no difiere de lo observado en otros estudios de lesión renal por vancomicina (Hanrahan et al., 2015, Elyasi et al 2012, Horey et al., 2012 y Cano et al., 2012).

El análisis por diferentes subgrupos de pacientes según la evolución de la lesión renal asociada a vancomicina es algo recientemente descrito [Kelluem et al., 2021]. Dado la dificultad de realizar biopsias renales, es evidente que la clasificación actual de la lesión

renal aguda encasilla un grupo muy heterogeneo de pacientes, que impide un abordaje y tratamiento específico. La trayectoria inmediata de la función renal durante un evento de lesión renal no ha sido considerada en múltiples publicaciones (Chawla, 2017).

Nuestro genera hipótesis sobre el mecanismo de lesión renal en pacientes expuestos a vancomicina. Considerando los resultados del trabajo, estimamos que casi el 80% de los pacientes en tratamiento con vancomicina presentan eventos de lesión renal aguda probablemente no asociados a toxicidad directa por el fármaco. El grupo con una rápida resolución de la función renal así como el grupo con una lesión renal persistente, tienen características clínicas que hacen poco probable un mecanismo de nefrotoxicidad directo. En contraposición, creemos que el grupo con un ascenso rápido en las cifras de creatinina sérica después de varios días de vancomicina, sin presencia de otros factores agravantes, probablemente representen el grupo de paciente con toxicidad tubular directa (Horey et al., 2012).

En el análisis de los factores de riesgo, encontramos que la lesión renal rápidamente progresiva estuvo asociada a la duplicación de los niveles séricos de vancomicina poco antes del diagnóstico del daño renal. Otros autores han observado que mayores niveles de vancomicina se asocian al desarrollo de lesión renal aguda [Rossini et al.,2015]. Sin embargo, en algunos de estos estudios la relación temporal no está descrita. En nuestro grupo de pacientes es probable que la elevación de los niveles de vancomicina representen una caída temprana de la función renal, pues es bien reconocido que la elevación de la creatinina sérica puede ser un evento tardío respecto al inicio de la lesión renal, cuando se utilizan otros marcadores de daño renal (KDIGO 2017). Hasta donde tenemos conocimiento, no existen estudios que evalúen el significado real de la elevación de los niveles de vancomicina antes de la injuria renal, por lo cual existe la duda sobre si esta elevación es un epifenómeno a un daño subclínico renal no detectado o si en realidad

representa fenómeno de toxicidad tubular asociado a una mayor exposición al fármaco. En este sentido, la medición seriada de un biomarcador de daño tubular (por ejemplo NGAL o KIM-1) pudiera ser de utilidad para evaluar la presencia concomitante de daño renal en aquellos pacientes con concentraciones muy altas de vancomicina con cifras de creatinina normal.

Los niveles séricos de vancomicina tienen importancia en la presentación de la lesión renal aguda persistente. En el modelo univariado, cada elevación de 10 ng/dL estuvo asociado a un mayor lesión renal aguda. En la literatura, generalmente la asociación se ha reportado con niveles >15 ng/dL (van Hal *et al.* 2013; Cano *et al.* 2012). Sin embargo, existe la probabilidad de que dicha asociación únicamente represente una caída de la tasa de filtrado glomerular en pacientes con un alto grado de comorbilidades. La lesión renal aguda persistente se presentó en general en un grupo de pacientes con una mayor edad, mayor hipotensión, y presencia de diabetes, en los cuales existen diferentes factores de riesgo posiblemente participantes de daño renal en adición a la posible toxicidad del fármaco.

Es de llamar la atención que no se encontró asociación entre la combinación de vancomicina con otros nefrotóxicos, diferente a lo descrito en algunas series. El alto uso de carbapenémicos comparado con una muy baja proporción de aminoglucosidos probablemente explica esta discrepancia. Es probable que por el tamaño del estudio, no se cuente con el poder estadístico para encontrar una asociación entre la combinación de inhibidores de bomba de protones o medio de contraste iodado con el desarrollo de lesión renal aguda.

La cohorte estudiada es similar en lo que respecta a la edad al otros estudios de lesión renal por vancomicina. Nuestra cohorte es de las de mayor número de sujetos e incluye sujetos que recibieron vancomicina desde el inicio, similar a los criterios de inclusión de

Lodise, a diferencia del estudio de Cano et al. que incluyó sujetos con neumonía intrahospitalaria tardía (Cano et al., 2012, Lodise et al.,2009). Otra característica de nuestra cohorte, es la elevada frecuencia de comorbilidades crónico degenerativas, siendo la más prevalente la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, diferente a algunas cohortes como la de Jeffres et al en la que predomina la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Jeffres et al.,2007) .

Las limitaciones del estudio fueron la naturaleza retrospectiva, que explica parte de las limitaciones, el no contar con el poder estadístico suficiente para cada subgrupo, la carencia de un biomarcador diferente a la creatinina sérica, la falta de un protocolo para contar con concentraciones séricas de vancomicina con la misma periodicidad en todos los pacientes y el sesgo inducido por las acciones de los médicos tratantes al encontrar concentraciones altas de vancomicinas. Al tratarse de una prueba indicada por el clínico, es probable que aquellos pacientes con concentraciones altas recibieran alguna maniobra terapéutica como la suspensión prolongada de la vancomicina o el empleo de otras medidas, lo cual pudiera oscurecer las observaciones. Otra limitación del estudio es que no determinamos si existen alguna relación en nuestra población con las dosis de carga utilizadas. En la gravedad de la enfermedad nuestro estudio tuvo también limitantes, porque a pesar que utilizamos la escala de SOFA para definir los criterios de falla orgánica, no se empleó el puntaje diario de cada paciente para determinar el riesgo. Sin embargo, esta es una de las cohortes más grandes reportadas con este diseño, la cohorte cuenta con mediciones diarias de creatinina sérica y tiene un seguimiento prolongado. Los resultados son consistentes en que los promedios de dosis de vancomicina están asociados a un mayor riesgo y debiera ser de utilidad para el diseño de estrategias preventivas de esta complicación. Creemos que los nuevos modelos de monitorización de vancomicina, como la estimación del área bajo la

curva con infusiones durante 24 horas, deben tener un análisis basado en el tipo de evolución de lesión renal aguda como el utilizado en este estudio.

Conclusiones

La lesión renal aguda asociada a vancomicina tiene diferentes formas de presentación clínica. La *lesión renal aguda progresiva* puede predecirse por un cambio súbito en las primeras mediciones de las concentraciones de vancomicina, tiene un comportamiento abrupto y probablemente refleje una toxicidad directa por el fármaco. La *lesión renal aguda persistente* fue multifactorial, tuvo un alto riesgo de enfermedad renal crónica leve a los 90 días y tuvo concentraciones altas de vancomicina previo al evento de injuria renal.

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. Chawla L., Bellomo, R., Bihorac, A. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017; **13**, 241–257. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.2>.
6. 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
7. D’Hoore, E., Neiryneck, 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.
8. 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.
9. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:459–69.
10. 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.
11. 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.
12. Hanrahan, T.P. et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. *Crit. Care Med.*2014; 42, 2527–2536
13. 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.
14. 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 .
15. 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.
16. Kellum, J.A., Ronco, C. & Bellomo, R. Conceptual advances and evolving terminology in acute kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2021; **17**, 493–502.

17. 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 .
18. 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.
19. Luque, Y. et al. Vancomycin-associated cast nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017.
20. 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 .
21. 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 .
22. 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.
23. 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.
24. Oluwatoyin Bamgbola, Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update, *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* 2016;7, (3), 136.
25. Pan, Can Chen, Zhangzhang Chen, Wei Wu, Qing Xu, et al. Vancomycin Associated Acute Kidney Injury: A Longitudinal Study in China. 2021; *Frontiers in Pharmacology*
26. Pritchard, L. et al. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am. J. Med.* 2010;123, 1143–1149 .
27. 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.
28. Rosini, J.M. et al. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother.* 2015; 49, 6–13.
29. 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 .
30. 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.
31. 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.
32. Vandecasteele, S.J., & De Vriese, S. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney International.* 2010; 77, 760–764.
33. 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.
34. 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.