



## Lesión renal aguda asociada a vancomicina Vancomycin associated acute kidney injury

<sup>1</sup>Dr. Dany Montero Valverde

Hospital Manuel Mora Valverde, Puntarenas, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0752-7756>

<sup>2</sup>Dra. Mariana Pacheco Muñoz

Hospital Manuel Mora Valverde, Puntarenas, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-9786-7687>

<sup>3</sup>Dr. Ignacio Abarca Brenes

Hospital Manuel Mora Valverde, Puntarenas, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3050-3480>

Recibido  
20/03/2022

Corregido  
15/04/2022

Aceptado  
30/04/2022

### RESUMEN

La vancomicina es un antimicrobiano de uso frecuente a nivel intrahospitalario para el tratamiento de infecciones graves por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Entre sus efectos secundarios de mayor cuidado se encuentra la nefrotoxicidad. Esta, en presencia de otros factores de riesgo propios del paciente, predispone la aparición de la lesión renal aguda.

**PALABRAS CLAVE:** lesión renal aguda, vancomicina, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

### ABSTRACT

Vancomycin is an antimicrobial frequently used in hospitals for the treatment of serious infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, among its most important side effects is nephrotoxicity. This, in the presence of other risk factors specific to the patient, predisposes to the appearance of acute kidney injury.

**KEY WORDS:** acute kidney injury, vancomycin, drug-related side effects and adverse reactions.

<sup>1</sup>Médico especialista en Geriátría y Gerontología, graduado de la Universidad Hispanoamericana (UH). Cód. [MED11130](#). Correo: [dannymonterov0409@gmail.com](mailto:dannymonterov0409@gmail.com)

<sup>2</sup>Médica especialista en Pediatría, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED14571](#). Correo: [maripachecomunoz@gmail.com](mailto:maripachecomunoz@gmail.com)

<sup>3</sup>Médico general, graduada de la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16518](#). Correo: [igabarca95@gmail.com](mailto:igabarca95@gmail.com)



## INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antimicrobiano de uso frecuente en la práctica médica diaria. Es el medicamento de primera línea en pacientes con infecciones graves por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SAMR), causantes de una alta morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados.

Entre sus principales limitaciones de uso parenteral se encuentra la nefrotoxicidad, la cual, muchas veces, es de origen multifactorial, y se convierte en motivo de cuidado para los clínicos, pero también en motivo de estudio para evitar lesión renal en los diferentes escenarios durante una hospitalización.

En esta revisión se discutirá sobre la definición actual de la lesión renal aguda, así como la farmacocinética y la farmacodinamia de la vancomicina, con el objetivo de entender la fisiopatología de la nefrotoxicidad, los factores de riesgos potenciales asociados y brindar sugerencias para evitar el daño renal en los diferentes escenarios médicos.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos y estudios científicos relevantes para el objetivo de este artículo. Se buscaron estudios en los idiomas inglés y español, así como publicaciones entre los años 2017 y 2021 de pacientes hospitalizados que recibieron tratamiento con vancomicina, sin tomar en cuenta un rango de edad ni patología infecciosa específica, esto por medio de bases de datos médicas como PubMed, Cochrane Library, SciELO y Medline. Las palabras de búsqueda utilizadas fueron “lesión renal aguda”, “vancomicina”, “reacciones adversas relacionadas con medicamentos” y “nefrotoxicidad”. Se obtuvo un total de 19

artículos, los cuales fueron leídos de forma detallada para posteriormente descartar cuatro de ellos, y se utilizaron 15 que permitieron el desarrollo de esta revisión.

## LESIÓN RENAL AGUDA

El término lesión renal puede comprender desde un pequeño descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG), hasta una pérdida completa de las diferentes funciones del riñón, que puede conllevar a la necesidad de terapia de soporte renal (TSR) (1,2,3,4).

La definición de lesión renal aguda (LRA) sustituyó el concepto de insuficiencia renal aguda previamente utilizado. Las últimas guías de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) del año 2012 se basan en los cambios de la creatina sérica y la producción de orina para subdividirla en tres categorías (1,5,6):

- Estadio I: consiste en el aumento de la creatinina sérica 1,5 a 1,9 veces con respecto a la creatinina basal, o bien, un incremento igual o mayor a 0,3 mg/dl del basal de paciente. Si se utiliza el flujo urinario, este debe ser menor de 0,5 ml/kg/hr en un periodo de tiempo de 6-12 horas.
- Estadio II: es la elevación de creatinina sérica entre 2,2 a 2,9 veces sobre la basal, o una disminución del flujo urinario menor de 0,5 ml/kg/hr por un periodo igual o mayor a 12 horas.
- Estadio III: corresponde al aumento de creatinina sérica igual o mayor a 3 veces el valor basal del paciente, o un nivel de creatinina sérica igual o mayor a 4,0 mg/dl. Si se utiliza el flujo urinario como parámetro, se debe cuantificar un gasto

menor a 0,3 ml/kg/hr por un periodo igual o mayor a 24 horas, o anuria 12 horas o más. Todo paciente que requiera el inicio de terapia de soporte renal se incluye dentro de esta categoría.

Una de las causas principales de LRA dentro del manejo hospitalario es el uso de fármacos nefrotóxicos como la vancomicina. Si no se utiliza de forma adecuada, puede llegar a provocar daño irreversible a nivel renal (7).

### GENERALIDADES DE LA VANCOMICINA

La vancomicina y la teicoplanina corresponden al grupo de antibióticos conocido como glucopéptidos. Estos fármacos actúan frente a bacterias gram positivas, principalmente contra estafilococos resistentes a metilicina y los enterococos resistentes a aminopenicilinas. Dichos gérmenes están relacionados con procesos infecciosos graves en pacientes hospitalizados (8,9,10).

La vancomicina fue originalmente aislada de las bacterias del suelo *Amycolatopsis orientalis*, previamente conocida como *Streptomyces orientalis*. Fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en el año 1958 para su uso en personas (11,12). Entre los principales efectos secundarios se destaca la nefrotoxicidad, que se manifiesta como una LRA en un 25-30% de los pacientes ingresados en diferentes centros hospitalarios, resultando en mayor morbilidad y mortalidad (8,9,10,12).

### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La vancomicina tiene un mecanismo de acción bactericida, esto lo lleva a cabo

uniéndose a los precursores de la pared celular como la d-alanil-d-alanina, e impide su síntesis al provocar lisis de dicha estructura. Es utilizada principalmente por vía intravenosa; sin embargo, en enfermedades como la colitis pseudomembranosa es utilizada vía oral, aunque por esta vía su absorción no es la más adecuada (8,13).

Su actividad bactericida se considera dependiente del tiempo, ya que se sabe que la mayor eliminación de las bacterias es independiente de la concentración del medicamento (8,13).

Se distribuye en la mayor parte de los tejidos corporales, así como también en líquido articular, ascítico, pericárdico y pleural. Su penetrancia al sistema nervioso central está limitada en condiciones en que las meninges no se encuentran inflamadas (8,13).

Se une a proteínas en aproximadamente un 50% y posee una vida media de eliminación de 3-6 horas, en individuos con una función renal normal. Suele no metabolizarse, y se elimina sin cambios por la orina, por lo que su aclaramiento está estrictamente relacionado con la tasa de filtración glomerular (TFG), excretándose en un 80% a 90% sin cambios (8,13).

### NEFROTOXICIDAD POR VANCOMICINA

Uno de los mecanismos planteados de su nefrotoxicidad es el aumento de la proliferación de células epiteliales en el túbulo proximal del riñón. Esto sucede por el consumo de oxígeno y aumento del ATP que funcionan como estimulantes de la fosforilación, produciendo, necrosis del túbulo proximal debido al estrés oxidativo que daña posteriormente la región medular de la nefrona y, por ende, los glomérulos (8,10,14).

Para poder hablar de nefrotoxicidad, las guías plantean el aumento de creatinina sérica por arriba de 0,5 mg/dl, o del 50% por encima del valor basal de cada paciente, esto en al menos dos mediciones consecutivas después de varios días de tratamiento con vancomicina, y habiendo descartado otras causas. Esto se debe adaptar a los criterios de LRA que recomiendan las guías KDIGO previamente descritas en esta revisión (8,10,12,14).

Su aparición generalmente sucede en los primeros 4 a 8 días de uso del fármaco, sin embargo, se ha descrito hasta 17 días después de su inicio. La mayoría de casos se resuelven en la primera semana, y muy rara vez requieren diálisis (8,10,14).

Es poco frecuente que en monoterapia y con dosis habituales para los diferentes patógenos que causan infecciones graves ocurra daño renal. El riesgo es mayor en concentraciones que superen los 10 mg/L y cuando existan otras condiciones del paciente que favorezcan la hipoperfusión del riñón (8,10,14).

## FACTORES QUE POTENCIAN LA NEFROTOXICIDAD

Existen diferentes variables que han sido señaladas por aumentar la susceptibilidad a la nefrotoxicidad. Estas pueden estar relacionadas con el fármaco, como por ejemplo la dosis de carga, la dosis diaria total, el nivel mínimo, la duración del tratamiento, y la forma de administración de medicamento, ya sea continua o en infusión intermitente.

Existen otras variables propias del paciente que deben tomarse en cuenta, debido a que facilitan la aparición de LRA, como son la obesidad, la gravedad de la enfermedad, presencia de daño renal crónico, la exposición simultánea a nefrotoxinas y el

uso de otros antimicrobianos que se consideran nefrotóxicos (8,14).

Muchas de estas variables se han discutido y se han comparado en diferentes estudios, sin embargo, aún no existe una evidencia clara la dosis de carga realmente aumente la nefrotoxicidad por sí sola. Individualizar las condiciones de cada paciente puede disminuir el riesgo de deterioro renal agudo a la hora de utilizar la vancomicina. Tomar en cuenta los aspectos propios de cada paciente como el índice de masa corporal (IMC), las comorbilidades, la gravedad de su enfermedad en curso, entre otros, permitirá plantear cuál será la mejor forma de administrar el medicamento (8,14).

## DOSIFICACIÓN DE LA VANCOMICINA

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) más altas en un aislamiento determinado se asocian a resultados más pobres desde el punto de vista de respuesta farmacológica, especialmente cuando el paciente previamente ha sido expuesto a vancomicina, sobre todo en unidad de cuidados intensivos. En aislamientos donde la CMI es igual o mayor a 1,5 mg/L, es posible esperar una respuesta menor con respecto aquellas con CMI de 1,0 mg/L (8,12).

El área bajo la curva (AUC) de 24 horas corresponde a la concentración de fármaco en plasma en un intervalo de tiempo definido. Este parámetro, cuando se relaciona con la CMI (AUC/CMI), predice la eficacia farmacodinámica de la vancomicina de una forma más precisa. Se ha evidenciado mayor respuesta cuando la (AUC/CMI) alcanza los niveles objetivo de >400 del límite clínico (8,12).

Tomando en cuenta lo descrito anteriormente, en conjunto con la gravedad del proceso infeccioso que enfrenta el paciente y su sustrato fisiológico de base, se

puede lograr administrar la dosis más adecuada de vancomicina teniendo presente que, entre más alta sea la CMI, la probabilidad de lograr relaciones AUC/CMI favorables disminuye, aumentando así el riesgo de toxicidad (8,12).

### RECOMENDACIONES PARA DISMINUIR EL RIESGO DE NEFROTOXICIDAD

Se debe considerar el peso del paciente como una variante importante para el cálculo de la dosis correspondiente. Las guías terapéuticas actuales de vancomicina recomiendan dosis empíricas de 15-20 mg/kg administradas en infusión intermitente cada 8-12 horas en individuos con función renal normal y no en infusión continua. Además, las pautas recomiendan una concentración mínima de 15-20 mg/L como objetivo terapéutico para pacientes adultos con infecciones graves, y de 10-15mg/L para las no graves (8,13,15).

Administrar una dosis de carga se recomienda en patologías de mayor severidad como endocarditis bacteriana, neumonía, osteomielitis, bacteremia y meningitis. No hay evidencia actual que sustente el aumento de la nefrotoxicidad asociada a esta dosis de carga inicial (8,13). Debe priorizarse siempre la duración de la terapia antimicrobiana según su eficacia, y no así en la prevención de nefrotoxicidad. En caso de sospecha de LRA, se debe considerar la suspensión del tratamiento si este ya tiene 48 horas de inicio. En estos escenarios, se deben valorar otras terapias alternativas de igual eficacia y con menor riesgo de injuria renal. En caso de coexistir otros medicamentos que puedan provocar un efecto sinérgico lesivo a nivel renal, debe considerarse su suspensión (8,13).

### CONCLUSIÓN

La vancomicina es un fármaco bactericida cuyo mecanismo de acción se lleva a cabo desde precursores de la pared celular bacteriana. Este mecanismo depende más del tiempo de acción que de su concentración sérica, a diferencia de otros grupos de antibióticos.

A pesar de existir múltiples teorías sobre su efecto nefrotóxico, el aumento de la proliferación de células epiteliales en el túbulo proximal renal explica la tubulopatía que se desarrolla en los pacientes con esta complicación. Se manifiesta clínicamente como una elevación de la creatinina, o una disminución del volumen urinario diario.

Se han planteado diferentes recomendaciones para disminuir su efecto lesivo a nivel renal, por esta razón, las guías terapéuticas definen dosis empíricas de 15 a 20 mg/kg en infusión intermitente, además de siempre fijar concentraciones mínimas de 15 a 20 mg/L en pacientes con sepsis severa.

Se recalca la importancia de individualizar cada caso, así como tomar en consideración si se aisló algún agente microbiano, la CIM, el riesgo de lesión renal aguda y la opción de utilizar agentes alternativos.

En la práctica clínica, la necesidad de documentar los diferentes abordajes en pacientes con nefrotoxicidad por vancomicina facilitará un manejo más adecuado y oportuno, que permitirá comparar con otros estudios a futuro.

### REFERENCIAS

1. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute kidney injury: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019 [cited Mar 18, 2022];100(11):687–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790176/>

2. Levey AS, James MT. Acute kidney injury. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017;167(9):ITC66. Doi: <http://dx.doi.org/10.7326/aitc201711070>
3. Jacob J, Dannenhoffer J, Rutter A. Acute kidney injury. *Prim Care* [Internet]. 2020;47(4):571–84. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.008>
4. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021 [cited Mar 20, 2022];7(1):52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34267223/>
5. Küllmar M, Zarbock A, Engelman DT, Chatterjee S, Wagner N-M. Prevention of acute kidney injury. *Crit Care Clin* [Internet]. 2020;36(4):691–704. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2020.07.002>
6. Ebstein N, Gaudry S, Cohen Y. Tratamiento de la lesión renal aguda en cuidados intensivos (excluyendo la depuración renal). *EMC - Anest-Reanim* [Internet]. 2021;47(4):1–14. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s1280-4703\(21\)45674-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1280-4703(21)45674-4)
7. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [cited Mar 20, 2022];7(3):136–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27293542/>
8. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;102(3):459–69. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.726>
9. Tantranont N, Hebert S, Truong LD. Vancomycin nephrotoxicity causing renal transplant acute kidney injury. *Transplant Proc* [Internet]. 2021;53(10):2913–7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.033>
10. Soares D, Reis A, da Silva G, Tavares T, Parente Filho SLA, de Oliveira C, et al. Polymyxin-B and vancomycin-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2017;111(3):137–42. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/20477724.2017.1309338>
11. Pais GM, Liu J, Zepcan S, Avedissian SN, Rhodes NJ, Downes KJ, et al. Vancomycin-induced kidney injury: Animal models of toxicodynamics, mechanisms of injury, human translation, and potential strategies for prevention. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2020;40(5):438–54. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/phar.2388>
12. Wang Y, Dai N, Wei W, Jiang C. Outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin treatment in patients 80 years and older. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2021;16:1023–35. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S308878>
13. Jeffres MN. The whole price of vancomycin: Toxicities, troughs, and time. *Drugs* [Internet]. 2017;77(11):1143–54. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-017-0764-7>
14. Blair M, Côté J-M, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from vancomycin combined with piperacillin-tazobactam: A comprehensive review. *Am J Nephrol* [Internet]. 2021;52(2):85–97. Doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000513742>
15. Fiorito TM, Luther MK, Dennehy PH, LaPlante KL, Matson KL. Nephrotoxicity with vancomycin in the pediatric population: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2018;37(7):654–61. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000001882>