



Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea

Vancomycin intoxication in a patient with inappropriate antidiuretic hormone syndrome and diarrhea

Resumen

La vancomicina es un antibiótico empleado en infecciones por bacterias gram-positivas con un modelo farmacocinético bicompartimental. Su monitorización ha permitido establecer rangos terapéuticos (10-20 mg/L) que evitan la nefrotoxicidad y la ototoxicidad debidas a niveles supratrapéuticos, así como la ineficacia y aparición de resistencias por niveles subterapéuticos. La nefrotoxicidad por vancomicina en monoterapia a dosis habitual según patógeno y regímenes típicos (dosis habitual: 15-20 mg/kg/12 h) es poco frecuente y generalmente reversible. Además, la monitorización de sus concentraciones plasmáticas permite lograr concentraciones en rango terapéutico que facilitan un uso seguro y efectivo del fármaco. La hipoperfusión renal puede producir daño prerrenal, provocando una elevación de los niveles de creatinina sérica, con la consiguiente disminución de la eliminación del antibiótico y nefrotoxicidad. Presentamos un caso de nefrotoxicidad no esperada por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética paraneoplásico asociado.

PALABRAS CLAVE

Intoxicación; Vancomicina; Síndrome; Secreción; Inadecuada; Hormona; Antidiurética; Diarrea

Abstract

Vancomycin is an antibiotic used for infections by gram-positive bacteria with a two-compartment pharmacokinetic model. Its monitoring has an established therapeutic range (10-20 mg/L) to prevent nephrotoxicity and ototoxicity due to supratherapeutic levels, and inefficiency and development of resistance by subtherapeutic levels. Nephrotoxicity for vancomycin monotherapy at standard doses according to pathogen and typical regimens (usual dose: 15-20 mg/kg/12 h) is rare and usually reversible. Moreover, monitoring plasma concentrations allows to achieve concentrations within therapeutic range to allow safe and effective drug use. The renal hypoperfusion can cause pre-renal damage, resulting in elevated levels of serum creatinine, resulting in decreased antibiotic elimination and nephrotoxicity.

We report a case of unexpected vancomycin nephrotoxicity in a patient with syndrome inappropriate antidiuretic hormone secretion associated paraneoplastic.

KEYWORDS

Intoxication; Vancomycin; Syndrome; Secretion; Inadequate hormone; Antidiuretic; Diarrhea

Introducción

La vancomicina es un antibiótico glicopéptido bactericida empleado en infecciones por bacterias gram-positivas (incluidas *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus epidermidis* meticilin-resistentes)¹. Sigue un modelo farmacocinético bicompartimental, con una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 6-12 horas y un volumen de distribución de 0,4-1 L/kg².

El índice farmacocinético-farmacodinámico más útil para predecir la efectividad del tratamiento es AUC/CMI (área bajo la curva de concentración-tiempo/concentración mínima inhibitoria), sin embargo, al ser un índice que no siempre es posible calcular, se recomienda monitorizar concentraciones valle².

El European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) fija para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus epidermidis* la relación $AUC_{24}/CMI \geq 400$ para alcanzar concentraciones plasmáticas de vancomicina en rango terapéutico³ recomendando concentraciones valle de vancomicina superiores a 10 mg/L siempre y cuando $CMI = 1$ mg/L, o entre 15-20 mg/L para $CMI \geq 2$ mg/L^{1,4,5}.

Caso clínico

Varón de 82 años de edad que acude al Servicio de Urgencias por: disnea, aumento de expectoración y somnolencia. Como antecedentes personales relevantes presenta: hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular paroxística, síndrome Guillen-Barré y carcinoma epidermoide orofaríngeo T3N0M0 con Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH) paraneoplásico asociado, pendiente de inicio de radioterapia radical. Su tratamiento habitual consta de ácido acetilsalicílico 100 mg, lorazepam 1 mg, silodosina 8 mg y omeprazol 20 mg, todos ellos en única toma diaria; (tolvaptan suspendido tras último ingreso).

El paciente ingresa diagnosticado de neumonía bilobar por broncoaspiración asociada a hiponatremia hiposmolar (sodio: 101 meq/L (rango normalidad (R.N.) 135-145 meq/L), Osmolalidad 210 mOsm/kg (R.N. 280-

300 mOsm/kg). Presenta disfagia intensa y sangrado asociado a tumoración faríngea planificándose gastrostomía e iniciando nutrición parenteral por vía periférica, tratamiento antibiótico empírico con meropenem 1000 mg/8 h y reposición de natremia mediante sueroterapia (252 meq de sodio en 500 mL de suero salino fisiológico 0,9% cada 12 horas); posee función renal normal (MDRD-4 IDMS: > 60 mL/min/1,73m²).

A su ingreso en Medicina Interna, se objetiva mejoría clínica y analítica (sodio: 130 meq/L), y el Servicio de Nefrología valora SIADH paraneoplásico con buena respuesta a reposición natrémica mediante sueroterapia que se suspende. Se reinicia tratamiento a dosis bajas de tolvaptan para evitar corrección en exceso (7,5 mg/24 h) y posteriormente se aumenta a dosis habitual de 15 mg/24 h. Presenta síndrome febril sin foco claro, iniciándose tratamiento empírico con cefepime 2000 mg/12 h, vancomicina 1000 mg/12 h y oseltamivir 75 mg/12 h. Se solicitan hemocultivos que resultan positivos para *Streptococcus epidermidis* meticilin-resistente, sensible a vancomicina (CMI = 2 mg/L), por lo que se mantiene el tratamiento antibiótico considerando bacteriemia por catéter, que se retira. Se realiza ecocardiograma transtorácico descartando endocarditis. Posteriormente los hemocultivos son negativos.

Tres días después del inicio del tratamiento, se aumenta dosis de vancomicina a 1250 mg/12 h por persistencia de picos febriles, PCR: 9,6 mg/dL (R.N: 0,0-0,5 mg/dL) y procalcitonina: 4.01 mcg/L (R.N: 0,0-0,5 mcg/L). A los dos días se extraen nuevas concentraciones plasmáticas, siendo aún inferiores (8,4 µg/mL) (se valora la posibilidad de error en la extracción de la muestra o en la exactitud y precisión de la medida), por lo que se realiza estudio farmacocinético para la predicción de dosis mediante estimación bayesiana, utilizando el programa PKS® (Abbott Base Pharmacokinetic System, Abbott Diagnostics), calculando una $t_{1/2}$ de 6.4 h y realizando un incremento de dosis a 1000 mg/8 h.

Se añade metronidazol oral 500 mg/8 h al tratamiento debido a persistencia de diarrea por *Clostridium difficile*, y dos días después se objetiva empeoramiento de la función renal debido a pérdidas digestivas, provocando fallo pre-renal con hiponatremia (sodio: 115 meq/L), que preceden a la elevación de los niveles de creatinina hasta 2,46 mg/dL y elevación de concentraciones plasmáticas pre-dosis de vancomicina hasta 43,1 µg/mL, por lo que se suspende tratamiento. Se desarrolla fallo renal agudo y se alcanzan valores de creatinina de 5,07 mg/dL en los días posteriores a la suspensión del tratamiento con vancomicina intravenosa. Nueve días después de la suspensión, su eliminación sigue siendo muy lenta, con una $t_{1/2}$ de 132 h y alcanzándose una concentración plasmática de 25,5 µg/mL. No se alcanzan concentraciones por debajo del rango terapéutico hasta 15 días después de suspender el tratamiento antibiótico.

El Servicio de Nefrología suspende nutrición enteral para evitar favorecer la diarrea, y realiza nueva correc-

ción natrémica, mediante suspensión del tratamiento con tolvaptan, aumento de sueroterapia y forzado de diuresis (aproximadamente 3000 mL/día) para eliminar la vancomicina plasmática. Se administra vancomicina por gastrostomía, por persistencia de diarrea por *Clostridium difficile* a pesar de tratamiento con metronidazol oral. Posteriormente el paciente presenta hipertensión, con diuresis muy abundante y agua libre muy positiva produciendo situación de hipernatremia (sodio: 157 meq/L) a pesar de suspensión de tolvaptan, por ello se reducen sueros salinos para aumentar el agua libre. Además presenta acidosis metabólica que se corrige con bicarbonato, y alcalosis respiratoria realizándose radiografía de tórax por sospecha de derrame pleural izquierdo. Debido a persistencia de concentraciones plasmáticas elevadas de vancomicina e hipernatremia se reajusta sueroterapia y se añade desmopresina.

Finalmente se consigue resolución de la bacteriemia asociada a *Streptococcus epidermidis* meticilin-resistente, fórmula hematológica normal y afebril tras resolución de la intoxicación por vancomicina, resolución paulatina del episodio de diarrea, recuperación de la función renal y natremia, reintroduciéndose dieta enteral por gastrostomía y terapia radioterápica (36 sesiones), suspendiéndose metronidazol y vancomicina oral.

Comentario

La situación de insuficiencia renal aguda y la elevación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en nuestro paciente fue de etiología multifactorial, como resultado del tratamiento con tolvaptan (15 mg/24 h) que produce un aumento de la excreción de agua libre, y que habría coincidido con la situación pierde-sal, depleción de volumen por diarrea y reducción de la síntesis paraneoplásica de ADH. Este conjunto de factores podrían haber aumentado las concentraciones plasmáticas de vancomicina hasta valores tóxicos, produciendo deterioro de la función renal.

La nefrotoxicidad por vancomicina se debe al aumento de la proliferación de las células epiteliales del túbulo proximal renal, mediante estimulación del consumo de oxígeno y aumento de ATP, actuando como estimulante oxidativo de la fosforilación y produciendo necrosis del túbulo proximal por estrés oxidativo². Además, afecta a la región medular de la nefrona destruyendo los glomérulos⁶.

Normalmente la nefrotoxicidad por vancomicina en monoterapia con dosis y regímenes habituales según patógeno y localización de la infección es poco frecuente y generalmente reversible, aunque concentraciones superiores a 10 mg/L se asocian a un mayor riesgo^{2,7}, no relacionándose con concentraciones máximas. Además, la hipoperfusión renal puede producir daño pre-renal, produciendo elevación de los niveles de creatinina sérica².

Pacientes complejos, como es nuestro caso, necesitan un estrecho control y monitorización frecuente de con-

centraciones plasmáticas de vancomicina, que puedan anticipar el aumento de su concentración y posterior alteración de la función renal.

Agradecimientos

Cecilia Manzanares Secades. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España).

Bibliografía

1. Moellering RC Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 (suppl 1):S3-4.
2. American Society of Health-System Pharmacists. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-98.
3. Fernández de Gatta Mdel M, Santos Buelga D, Sánchez Navarro A, Domínguez-Gil A, García MJ. Vancomycin dosage optimization in patients with malignant haematological disease by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(4):273-80.
4. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 (suppl 1):S35-9.
5. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med.* 2006; 119 (6, suppl 1):S37-44.
6. Le Moyec L, Racine S, Le Toumelin P, et al. Aminoglycoside and glycopeptide renal toxicity in intensive care patients studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. *Crit Care Med.* 2002; 30:1242-5.
7. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, et al. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer.* 1998; 83:2597-607.

Patricia Hidalgo-Collazos¹, Cristina López González-Cobos², Paula Arrabal-Durán³ y María Sanjurjo-Sáez⁴

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Segovia. Segovia. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ⁴Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, (España).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: phidalgocollazos@gmail.com
(Patricia Hidalgo-Collazos).

Recibido el 19 de septiembre de 2014; aceptado el 27 de abril de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8095