

Absorción sistémica de vancomicina oral en pacientes con colitis. A propósito de 2 casos



Systemic absorption of oral vancomycin in colitis patients. A propos of 2 cases

Introducción

Clostridium difficile representa del 20% al 30% de los casos de diarrea asociada a antibióticos y supone una de las causas más frecuentes de infección nosocomial¹.

La interrupción del antibiótico causante es el primer paso en el tratamiento de la infección por *C. difficile* (CDI). No obstante, estudios realizados en pacientes con CDI adquirida en la comunidad constatan que en algunos casos no hubo exposición previa a ningún antibiótico².

El segundo pilar básico en el tratamiento de la CDI es el farmacológico, que consiste en administrar metronidazol o vancomicina oral, siendo la vancomicina oral, de elección en CDI grave o grave y complicada^{3,4}.

Aunque la vancomicina presenta una baja absorción en el tracto gastrointestinal (TGI), la literatura describe series de casos de pacientes con distintos grados de insuficiencia renal en los cuales se han encontrado concentraciones séricas significativas dentro del rango definido como terapéutico para tratar infecciones sistémicas⁵⁻⁷.

Describimos dos casos de pacientes en los que se alcanzaron concentraciones significativas tras el uso de

vancomicina oral, presentando uno de ellos una función renal normal; dato a destacar dado que sólo conocemos otro caso similar publicado⁸.

Caso 1

Paciente de 85 años en tratamiento con moxifloxacino por una infección respiratoria que ingresa por vómitos, diarreas y fiebre de 38,5° C; con hipoalbuminemia de 2,62 g/dL, creatinina sérica (Crs) en torno a 1 mg/dL y con un aclaramiento calculado según la ecuación de Cockcroft-Gault de 38,26 mL/min.

Se diagnostica de CDI grave y complicada sin distensión abdominal atendiendo a los criterios establecidos en la guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de CDI³ y se pauta metronidazol intravenoso 500 mg 3 veces al día más vancomicina oral 500 mg cuatro veces al día. Tras 3 días de tratamiento se detectan unos niveles valle de vancomicina en plasma de 5,77 µg/mL. Este valor aumenta hasta 10,81 µg/mL el sexto día de tratamiento. Al cabo de 7 días, tras la resolución del cuadro diarreico y ante un resultado negativo de toxina en heces, se suspenden los antibióticos.

Caso 2

Paciente de 73 años que durante el ingreso por una infección respiratoria debida a *Pseudomonas aeruginosa* en tratamiento con Amikacina + Ceftazidima, presenta un cuadro febril asociado a deposiciones diarreicas. Se inicia tratamiento empírico con metronidazol y se solicita la detección de la toxina de *C. difficile* en heces que fue positiva.

Se diagnostica de CDI grave y complicada según los criterios mencionados anteriormente y se le traslada a la Unidad de Reanimación. El paciente se encontraba febril (temperatura axilar > 38,5° C), con hipoalbuminemia (albumina sérica < 3 g/dL), distensión abdominal, Crs en torno a 0,6 mg/dL (aclaramiento según la ecuación de Cockcroft-Gault de 110 mL/min).

En el estudio radiológico mediante tomografía computarizada se objetivan hallazgos radiológicos compatibles con pancolitis. Esto aunado a la detección positiva de la toxina de *C. difficile* confirman el diagnóstico de pancolitis pseudomembranosa y se decide modificar el tratamiento. Se administra vancomicina oral a dosis de 250 mg cada 6h durante 2 días. Tras ese tratamiento, el paciente mejora disminuyendo la distensión abdominal y se modifica la dosis a 125 mg cada 6h durante otros 13 días. Al cabo de 7 días de tratamiento se alcanzan valores valle en plasma de 10,25 µg/mL. El tratamiento se prolonga durante un total de 15 días.

Transcurridos 3 días tras el alta, ingresa de nuevo por reinfección por *C. difficile*, se inicia vancomicina oral en pauta descendente comenzando por 125 mg cada 6 h. Tras 7 días las concentraciones plasmáticas eran de 5,94

µg/mL. Después de 14 días las concentraciones descendieron a 2,65 µg/mL. Se continúa con la pauta descendente hasta que con 125 mg cada 24h las concentraciones fueron < 0,70 µg/mL. Se sigue con 125 mg cada 48 h, finalizando con 125 mg cada 72 h.

Una semana después de finalizada la pauta descendente el paciente reingresa con una tercera reinfección. Se trató con 11 días de vancomicina 125 mg cada 6 h, hasta que se inició tratamiento con fidaxomicina 200 mg cada 12h.

Comentario

En la CDI leve a moderada el metronidazol es el fármaco de elección, sin embargo, la vancomicina oral ha demostrado una eficacia equivalente. La dosis de vancomicina recomendada es de 125 mg 4 veces al día, esta dosis ha demostrado ser igual de eficaz, en los casos no complicados, que la de 500 mg 4 veces al día utilizada tradicionalmente como ya establecieron Fekety y cols.^{9,10}. Las guías actuales avalan esta hipótesis^{3,4}. Sin embargo, en los casos de CDI grave la vancomicina ha demostrado superioridad frente al metronidazol y es el tratamiento recomendado. La dosis a emplear es de 125 mg 4 veces al día, pudiéndose aumentar hasta 500 mg 4 veces al día en los casos más graves con distensión abdominal, colitis tóxica o íleo^{3,4}.

Aunque la vancomicina oral tiene una pobre absorción en el TGI existen situaciones en las que pudieran alcanzarse concentraciones significativas del fármaco dentro del rango terapéutico. Dos factores condicionan esta situación: el aumento de la permeabilidad de la pared gastrointestinal y la alteración de la función renal. Ambos mecanismos de forma conjunta o independiente justifican que en casos graves y con un alto grado de inflamación intestinal se alcancen niveles terapéuticos en sangre.

En la serie de casos más larga publicada (57 pacientes) sólo se detectaron niveles en un caso, indetectables en una segunda medición. En todos ellos se habían utilizado dosis de 125 mg cada 6 h, dosis inferiores a las utilizadas en nuestro caso 1 e inicialmente en nuestro caso 2. Los autores indican que la no detección de niveles en su estudio no es extrapolable a los casos con utilización de dosis altas⁵. Es decir, no descartan la relación entre la administración de dosis altas y la absorción de vancomicina.

La utilización de dosis bajas en los pacientes con infección leve-moderada esta claramente refrendada y su absorción sistémica se verá limitada. Sin embargo, en los pacientes con cuadros graves y especialmente en los que se utilicen dosis altas nos deberíamos plantear la necesidad de monitorización, ya que la absorción se puede ver aumentada tanto por el cuadro clínico como por la dosis de fármaco. El paso a circulación sistémica del fármaco puede implicar la aparición de efectos adversos⁷, si bien en nuestros casos no se objetivó ninguno; además de disminuir la concentración a nivel intestinal, pudiendo disminuir su eficacia.

Bibliografía

1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica Norteamericana y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31.
 2. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DK, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2013; 68: 1951-61.
 3. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 478-98.
 4. Debas SB, Bauer MP, Kuijper EJ, The Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2013. doi: 10.1111/1469-0691. 12418
 5. Rao S, Kuofer Y, Pagala M, Chapnick E, Tessler S. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. Scand J Infect Dis. 2011; 43: 386-8.
 6. Malzke GR, Halstenson CE, Olson PL, Collins AJ, Abraham PA. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with renal insufficiency and antibiotic-associated colitis. Am J Kidney Dis. 1987; 9: 422-5.
 7. Chihara S, Shimizu R, Furukata S, Hoshino K. Oral vancomycin may have significant absorption in patients with *Clostridium difficile* colitis. Scand J Infect Dis. 2011; 43: 149-50. doi: 10.3109/00365548.
 8. Aradhyula S, Manian FA, Hafidh SA, Bhutto SS, Alpert MA. Significant absorption of oral vancomycin in a patient with *Clostridium difficile* colitis and normal renal function. South Med J. 2006; 99: 518-20.
 9. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. Am J Med. 1989; 86: 15-9.
 10. Lam SW, Bass SN, Neuner EA, Bauer SR. Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe *Clostridium difficile* infection. Int J Antimicrob Agents. 2013; 42: 553-8.
- I. Loizaga Díaz¹, B. Balzola Regout², M.^a L. Vilella Ciriza² y G. Ezpeleta Lobato³
- ¹Servicio de Farmacia. Residente farmacia hospitalaria. Hospital Universitario de Basurto. ²Servicio de Farmacia. Farmacéutica Adjunta. Hospital Universitario de Basurto. ³Servicio de Microbiología. Médico Adjunto. Hospital Universitario de Basurto.
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: irune.loizagadiaz@osakidetza.net
(Irene Loizaga Díaz).
- Recibido el 21 de noviembre de 2013; aceptado el 12 de abril de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.1134