



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



EDITORIAL

Concentración fecal de la preparación de vancomicina intravenosa posterior a administración oral: datos preclínicos que sustentan necesidades clínicas no satisfechas[☆]



Fecal concentration of intravenous vancomycin preparation after oral administration: Preclinical data supporting unmet clinical needs

La resistencia antimicrobiana es una de las mayores amenazas a la salud a nivel mundial de nuestros tiempos, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud. En consecuencia, se realizan esfuerzos para optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos y para desarrollar innovaciones sustentables como parte de los objetivos de acciones globales¹. En países de ingresos bajos y medios, como los países latinoamericanos, es posible observar la coexistencia de un acceso insuficiente a antibióticos y de un consumo excesivo, lo cual hace que la distribución y la regulación sean un reto complicado². Por lo tanto, es importante proporcionar evidencia científica, en todos los ámbitos, sobre el uso correcto de dichos medicamentos.

Un ejemplo es la administración oral de vancomicina (ya sea por el uso no aprobado en su presentación parenteral o por fórmulas orales específicas), dado que su uso se ha incrementado en el tratamiento y prevención de la infección activa por *Clostridioides difficile* (ICD). Aunque se suele utilizar en presentaciones graves de ICD, la vancomicina usualmente sustituye al metronidazol, en especial, para enfermedad de leve a moderada³. El fundamento para dicha sustitución es que casi el 25% de los pacientes presenta recurrencia tras el tratamiento inicial y se reporta una segunda recurrencia en el 35% de los casos⁴. Además, la resistencia al metronidazol en ICD ha sido reportada del 0-18.3% y puede ser inestable, inducible y heterogénea⁵. Además, la vancomicina tiene buena solubilidad al agua, estabilidad de las proteasas, carece de metabolismo⁶ y su mala absorción en el tracto gastrointestinal resulta en altos

niveles medicamentosos intracolónicos⁷. Esto es una clara ventaja cuando la ICD está confinada al colon, se requiere de terapia larga y los eventos sistémicos adversos pueden complicar las condiciones de salud basales.

Un régimen de baja dosis de vancomicina oral, utilizando la fórmula intravenosa (es decir, 125 mg cada 6 h), ha demostrado no presentar medicamento detectable en suero de pacientes con diferentes niveles de función renal⁷. Otros reportes indican que dosis más altas (500 mg en cápsulas de vancomicina), ICD grave (con permeabilidad intestinal elevada) y función renal comprometida (diálisis de apoyo) son factores de riesgo para la absorción sistémica de vancomicina tras la administración oral³. Los efectos de los límites de detección de ensayo, las comorbilidades asociadas, los medicamentos concomitantes y los regímenes de dosificación hacen que los hallazgos de la propiedad no absorbible de la administración oral de la vancomicina sean no concluyentes. Sin embargo, el balance riesgo-beneficio es positivo, en comparación con los efectos sistémicos conocidos de la vancomicina intravenosa (ototoxicidad, nefrotoxicidad).

Es importante recordar que el evento adverso más temido de la vancomicina, el «síndrome de hombre rojo», ha sido reportado tanto con la administración intravenosa como oral, dado que no está relacionado con la concentración medicamentosa sistémica³.

A pesar de la información disponible, cambiar de la vancomicina a rutas de administración no invasivas para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir costos directos e indirectos, al igual que eventos sistémicos adversos, es todavía una tarea incompleta. En dicho con-

[☆] Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.rgmx.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.05.007), Ramos-García J, Robles-Rivera F, Chávez-Soto M, et Al. Concentración fecal de la preparación de vancomicina intravenosa posterior a administración oral en un modelo experimental: ensayo preclínico. Rev Gastroenterol Mex.2023;88:85–90.

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.04.004>

0375-0906/© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

texto, el artículo original de Ramos-García et al. publicado en el número actual de la REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO, «Concentración fecal de la preparación de vancomicina intravenosa posterior a administración oral en un modelo experimental: ensayo preclínico», es una contribución importante porque proporciona evidencia preclínica que corrobora la considerable excreción de vancomicina intravenosa en heces tras dosificación oral, utilizando un modelo murino.

Se pueden destacar varios mensajes significativos: primero, la confirmación de que la concentración en heces es dependiente de la dosis (dosis en ratones equivalente a 125 mg y 500 mg en humanos); segundo, que la vancomicina mostró concentración importante tan pronto como 2 h después de la dosis y tercero, que a las 6 h, el régimen de baja dosis mostró una disminución en la concentración de vancomicina en heces (más baja que los datos de 2 h), lo que confirma la necesidad de un programa de administración cada 6 h.

Algunas de las preocupaciones respecto a la discusión presentada en el manuscrito deben ser abordadas en trabajos futuros. Además de las identificadas por los autores, se proponen otras. Por ejemplo, la seguridad de la administración oral de vancomicina en su estudio experimental no puede ser analizada adecuadamente, porque no se proporcionaron datos específicos sobre necropsia en ratones (sí es que se proporciona algún dato). Además, el diseño del estudio fue hecho para exposición aguda solamente (una sola dosis). En el contexto clínico, la vancomicina oral puede ser requerida por al menos una semana y se prefiere la disminución gradual de la dosis a los regímenes de dosis de carga tradicionales. El hecho de que la vancomicina sea un antibiótico independiente de la concentración y de que las concentraciones pico más altas no reflejen eficacia clínica debe ser tenido en cuenta⁸.

Los experimentos futuros deben abordar de forma adecuada los efectos sistémicos de la exposición de largo plazo. Además, extrapolar la concentración en heces de vancomicina a la concentración inhibitoria mínima o a la concentración bactericida mínima (CBM₉₀) es arriesgado, dado que existen otros factores que considerar. Por ejemplo, la cantidad total de agua consumida, si es diferente entre grupos, podría haber representado equivocadamente la concentración en heces de la vancomicina, a menos que se utilizaran estrategias de armonización, como peso seco u otras. Además, aunque las dosis probadas fueran similares a la disponibilidad actual de la vancomicina para humanos, la propuesta de usar el régimen de dosis de 500 mg como dosis de inicio en ICD no coincide con las recomendaciones clínicas actuales. En la actualidad, disminuir gradualmente las dosis, en vez de emplear dosis de carga, es la recomendación para ICD leve y moderada.

En conclusión, el estudio de Ramos-García et al. y los proyectos derivados contribuirán a la futura evaluación de la administración oral de la vancomicina diseñada para uso intravenoso, como un abordaje novedoso para mejorar el tratamiento de ICD en nuestro contexto clínico. La eficacia clínica, la seguridad, los costos y la calidad de vida de esos pacientes son los desenlaces principales para abordar en futuros proyectos.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor ha sido académico e investigador de instituciones públicas y privadas. Trabaja para Takeda México S.A. de C.V. en el área de farmacovigilancia. El texto representa única y exclusivamente su experiencia profesional en el ámbito de la farmacología y no está relacionado con su posición laboral actual.

Bibliografía

1. The Comprehensive Review of the WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (volume 2: Anexos; September 2021. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/about-us/evaluation/gap-amr-final-annexes-v2.pdf?sfvrsn=d7c23fe7_1&download=true.
2. Heyman G, Cars O, Bejarano MT, et al. Access, excess, and ethics-towards a sustainable distribution model for antibiotics. *Upsala J Med Sci.* 2014;119:134–41, <http://dx.doi.org/10.3109/03009734.2014.904958>.
3. Cimolai N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? *Infection.* 2020;48:173–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01374-7>.
4. Antoon JW, Hall M, Metropulus D, et al. A prospective pilot study on the systemic absorption of oral vancomycin in children with colitis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21:426–31, <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-21.5.426>.
5. Boekhoud IM, Hornung BV, Sevilla E, et al. Plasmid-mediated metronidazole resistance in *Clostridium difficile*. *Nat Commun.* 2020;11:598, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-14382-1>, online 30 Jan 2020.
6. Sauter M, Uhl P, Meid AD, et al. New insights into the pharmacokinetics of vancomycin after oral and intravenous administration: An investigation in Beagle dogs. *J Pharmac Sci.* 2020;109:2090–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2020.03.012>.
7. Rao S, Kupfer Y, Pagala M, et al. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. *Scand J Infect Dis.* 2011;43:386–8, <http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2010.544671>.
8. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1:S35–9, <http://dx.doi.org/10.1086/491712>.

Juan Asbun-Bojalil*

Investigación y Divulgación Científica de Excelencia INDICE S.C., Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia. Investigación y Divulgación Científica de Excelencia INDICE S.C. Av. Paseo de la Reforma 300 Piso 16 Colonia Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc C.P. 06600 Ciudad de México, México. Teléfono: +52-5554511584

Correo electrónico: Juan.asbun@indice.org.mx