

Prevalencia y factores asociados a reacciones adversas a vancomicina en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de alta complejidad en Colombia: estudio transversal

Quintero Dussan Allison ^a, Rivera Sterling David ^b, Caviedes Pérez Giovanni ^c

- a. Médica, Universidad Surcolombiana. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7046-0452>
- b. Médico, Universidad Surcolombiana. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8315-7076>
- c. Docente, Universidad Surcolombiana, Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-2073>

[DOI: 10.22517/25395203.25815](https://doi.org/10.22517/25395203.25815)

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de las reacciones adversas asociadas al uso de vancomicina, así como los factores relacionados con su severidad en pacientes hospitalizados.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de corte transversal, realizado en pacientes hospitalizados en un hospital de alta complejidad en la ciudad de Neiva, que recibieron vancomicina durante su estancia. Se aplicó un muestreo probabilístico con revisión documental de historias clínicas y una encuesta estructurada. La variable dependiente fue la presencia de reacciones adversas. Los datos se registraron en Excel y se analizaron mediante estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó un análisis bivariado y la prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre variables cualitativas.

Resultados: Se incluyeron 104 pacientes, de los cuales el 51,9 % eran hombres. La piel y los tejidos blandos fueron los sitios de mayor compromiso infeccioso (39,4 %). Las principales comorbilidades asociadas fueron polifarmacia, hipertensión arterial y edad avanzada. La prevalencia de reacciones adversas fue del 14 %, siendo la nefrotoxicidad la más frecuente (53,3 %). El 85,6 % de los pacientes recibió monitoreo de niveles plasmáticos. El 38,4 % de las prescripciones presentó interacciones medicamentosas, siendo piperacilina-tazobactam la más frecuente (45 %). Se encontró

que la inmunosupresión farmacológica se asoció con mayor probabilidad de desarrollar reacciones adversas.

Conclusiones: La prevalencia de reacciones adversas asociadas al uso de vancomicina fue del 14 %, predominando la nefrotoxicidad y las reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de mayor severidad fueron las más frecuentes, y la inmunosupresión farmacológica se identificó como el principal factor asociado a su aparición.

Palabras clave: vancomicina; reacción adversa a medicamento; nefrotoxicidad; interacciones medicamentosas; farmacovigilancia.

Abstract

Objective: Identify the prevalence of adverse reactions associated with the use of vancomycin, as well as the factors related to their severity.

Materials and Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted on patients admitted to a high-complexity hospital in the city of Neiva who were prescribed vancomycin. A probabilistic sampling was carried out, with a review of clinical histories and a survey, the dependent variable was the presence of adverse reactions. The data obtained were recorded in Excel and analyzed using statistical software, obtaining descriptive statistics with central tendency and dispersion measures. A bivariate analysis was performed, and the Chi-square test was used to analyze two qualitative variables.

Results: A total of 104 patients, of whom 51.9% were men; skin and soft tissues were the most commonly affected sites with 39.4%. Polypharmacy, hypertension, and advanced age were the most related comorbidities. 14% of the patients presented adverse drug reactions (ADR), nephrotoxicity being the most frequent at 53.3%. 85.6% of the patients had plasma level monitoring. 38.4% of the formulations had drug interactions, Piperacillin-tazobactam being the most commonly involved (45%). The pharmacological immunosuppression had a higher probability of presenting an adverse reaction.

Conclusions: The prevalence of adverse drug reactions to vancomycin is 14%, with nephrotoxicity and hypersensitivity reactions being the most common. Severe reactions were the most frequently found, and pharmacological immunosuppression was the most related factor with the occurrence of reactions.

Keywords (DeCs): Vancomycin, adverse drug reaction.

Introducción

La vancomicina es un antimicrobiano del grupo de los glicopéptidos, derivado de *Streptomyces orientalis*, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de peptidoglicano en la pared bacteriana mediante la unión a las terminaciones D-alanina-D-alanina, lo que confiere actividad bactericida frente a cocos Gram positivos resistentes a meticilina, infecciones por *Clostridium sp.* y en pacientes con alergia a betalactámicos (1-3).

Debido a su margen terapéutico estrecho y eliminación predominantemente renal, la vancomicina requiere ajuste de dosis y monitoreo de niveles plasmáticos, especialmente en pacientes con enfermedad renal, en quienes la vida media puede extenderse de 6-12 horas hasta más de 200 horas en casos de insuficiencia renal avanzada (4,5). Actualmente, el monitoreo terapéutico basado en el cálculo del área bajo la curva (AUC) respecto a la concentración mínima inhibitoria (MIC), con valores recomendados entre 400 y 600 mg·h/L, es la estrategia preferida para optimizar su eficacia y minimizar toxicidad (6).

El uso de vancomicina se ha asociado con un riesgo significativo de reacciones adversas, entre las que destacan la nefrotoxicidad, especialmente en pacientes con niveles plasmáticos elevados. La incidencia de lesión renal aguda varía desde el 5 % con niveles <10 mg/L, hasta el 33 % cuando las concentraciones superan los 20 mg/L (7).

La Organización Mundial de la Salud define reacción adversa a medicamento (RAM) como cualquier efecto perjudicial no intencionado que ocurre tras la administración de un fármaco a dosis utilizadas normalmente en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento (8). Las RAM se clasifican según su mecanismo en tipo A (predecibles, relacionadas con la dosis), tipo B (no relacionadas con la dosis, de origen idiosincrático o alérgico), tipo C (asociadas a uso crónico) y tipo D (reacciones retardadas) (8).

En el caso de la vancomicina, las principales RAM reportadas incluyen nefrotoxicidad, ototoxicidad, hipersensibilidad, flebitis, hipotensión, taquicardia, síndrome del hombre rojo y, en casos menos frecuentes, agranulocitosis, colitis pseudomembranosa y trombocitopenia mediada por mecanismos autoinmunes (1-3).

Diversos factores han sido asociados a un mayor riesgo de RAM con vancomicina, tales como edad avanzada, polifarmacia, interacciones farmacológicas, comorbilidades, inmunosupresión, terapias prolongadas, inadecuado monitoreo y exposición sostenida a concentraciones elevadas. Además, la

exposición prolongada favorece la aparición de resistencia bacteriana, particularmente en *Staphylococcus* y *Enterococcus* (6,7,9,10).

Por lo anterior, este estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de las reacciones adversas asociadas al uso de vancomicina y los factores relacionados con su aparición en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de alta complejidad, así como caracterizar las RAM según su severidad, mecanismo y desenlace clínico.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, cuyo objetivo fue caracterizar las reacciones adversas presentadas durante la administración de vancomicina en pacientes hospitalizados.

Población y criterios de inclusión

La población de estudio estuvo conformada por pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUN), de la ciudad de Neiva, que recibieron vancomicina durante su estancia hospitalaria.

Se aplicaron los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años que recibieron vancomicina como parte de su tratamiento hospitalario.
- Criterios de exclusión: pacientes que recibieron vancomicina durante menos de tres días; pacientes remitidos desde otras instituciones cuyo tratamiento con vancomicina se realizó de forma extrahospitalaria; y mujeres embarazadas.

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo probabilístico. El tamaño de la muestra se calculó mediante la siguiente fórmula: $M: N \cdot z^2 \cdot p \cdot q / e^2(N-1) + z^2 \cdot p \cdot q$

Donde:

- M = tamaño de la muestra.
- N = población total (147 pacientes que recibieron vancomicina en el HUN).
- Z = 1,96 (nivel de confianza del 95 %).
- p = prevalencia estimada (37 %, según un estudio regional).
- q = 1 - p.
- e = error máximo permitido (0,05).

Con estos parámetros, se calculó un tamaño muestral de 104 pacientes.

Recolección de datos

Se realizó una revisión documental de las historias clínicas, utilizando un instrumento estructurado que incluía datos demográficos, antecedentes patológicos y farmacológicos, diagnóstico principal, comorbilidades y la presencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Para minimizar sesgos de medición, se diseñó un cuestionario con preguntas claras y se capacitó al equipo encargado de la recolección, garantizando el uso uniforme de los criterios de registro. El sesgo de selección se controló seleccionando exclusivamente las historias clínicas de pacientes que recibieron vancomicina dentro del HUN.

Variables del estudio

- Variable dependiente: presencia de reacciones adversas a vancomicina.
- Variables independientes: dosis adecuada, enfermedad renal, hipoalbuminemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, edad avanzada, polifarmacia, inmunosupresión farmacológica, infección por VIH, obesidad, duración del tratamiento, tiempo de administración de la infusión e interacciones medicamentosas.

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados en Excel y analizados con el software estadístico Epi Info®. Se realizó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

Para el análisis bivariado se aplicaron tablas de contingencia 2x2, calculando odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95 %. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para evaluar la asociación entre variables cualitativas y la variable dependiente. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se empleó para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, y se clasificó dentro de la categoría de investigación sin riesgo, de acuerdo con los lineamientos éticos nacionales e internacionales.

Resultados

De un total de 104 pacientes incluidos en el estudio, el 51,9 % eran hombres, con predominio de procedencia urbana en la ciudad de Neiva. El índice de masa corporal presentó una media de $25,5 \pm 6,5$ kg/m². Los sitios de infección más frecuentes fueron la piel y los tejidos blandos (39,4 %) y

el pulmón (22,1 %), seguidos por infecciones osteoarticulares, infecciones asociadas a catéteres y bacteremias (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de alta complejidad de Colombia

Variable	Resultado
Género, n (%)	
Masculino	50 (48,1)
Femenino	54 (51,9)
Variables del paciente, media DS	
Peso kg	68,3 +/- 19,2
Talla en cm	162 +/- 8
Índice de masa corporal	25,5 +/- 6,5
Sitio de Infección, n (%)	
Piel y tejidos blandos	41 (39,42)
Pulmón	23 (22,12)
Sin foco	10 (9,62)
Hueso	7 (6,73)
Dispositivos de catéter	5 (4,81)
Sangre	5 (4,81)
Abdomen	3 (2,88)
Meninges	3 (2,88)
Comorbilidades, n(%)	
Polifarmacia	73 (70)
Hipertensión arterial	57 (55)
Edad avanzada	40 (39)
Diabetes	38 (37)
Enfermedad Renal	32 (31)
Hipoalbuminemia	24 (23)
Obesidad	20(19)
Inmunosupresión farmacológica	15 (14)
Infección por VIH	3(3)
Condición final, n (%)	
Fallecido	6 (5,77)
Vivo	98 (94,23)

Las principales comorbilidades observadas fueron polifarmacia, hipertensión arterial, edad avanzada y diabetes mellitus.

En cuanto al uso de vancomicina, el 85,6 % de los pacientes tuvo monitoreo de niveles plasmáticos, realizándose en promedio en la sexta dosis.

De estos, el 51 % requirió ajuste de la dosis. La dosis promedio administrada fue de 15,3 mg/kg/día, con una mediana de duración del tratamiento de 11 días.

El 38,4 % de las prescripciones presentó interacciones medicamentosas, siendo piperacilina-tazobactam (45 %) y ácido acetilsalicílico (27 %) los medicamentos más frecuentemente implicados. La prevalencia de infección documentada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) fue del 15,4 % (Tabla 2).

Tabla 2. Características de administración de Vancomicina en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de alta complejidad de Colombia

Variable	Resultado
Toma de concentraciones Plasmáticas, n (%)	
Si	89 (85,6)
No	15 (14,4)
Tiempo de la toma, Mediana (RI)	6 (4-8)
Ajuste a concentraciones plasmáticas, n (%)	
Si	53 (51)
No	51 (49)
Número de tomas, media DS	2 +/- 2
Dosis (mg/K/D), mediana DS	15,3 +/- 4,2
Dosis adecuada, n (%)	
Si	59 (56,7)
No	45 (43,3)
Duración del tratamiento, mediana (RI)	11 (7-19)
Indicaciones de Vancomicina, n(%)	
Celulitis	29 (27,9)
Neumonía grave	17 (16,3)
SAMR	16 (15,4)
Sepsis	11 (10,6)
Infección tejidos blandos	10 (9,6)
Osteomielitis	6 (5,8)
Colecciones	3 (2,9)
Otros	12 (11,5)
Interacciones medicamentosas, n (%)	
Si	40 (38,4)
No	64 (61,6)
Medicamentos que interaccionan, n (%)	
Piperacilina Tazobactam	18 (45)

Ácido acetil salicílico	11 (27)
Amikacina	4 (10)
Diclofenaco	4 (10)
Gentamicina	1 (2,5)
Metotrexate	1 (2,5)
Naproxeno	1 (2,5)

En relación con las reacciones adversas a medicamentos (RAM), el 14 % de los pacientes presentó algún evento adverso asociado a vancomicina. Las RAM más frecuentes fueron nefrotoxicidad (53,3 %) y reacciones de hipersensibilidad (26,6 %). Otros eventos menos frecuentes incluyeron flebitis química, ototoxicidad, náuseas y vómito, cada uno con una frecuencia del 6,6 % (Tabla 3).

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas por Vancomicina en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna.

Variable	Resultado
Reacción adversa a medicamento, n(%)	
No	89 (86)
Si	15 (14)
Nombre de la reacción adversa, n (%)	
Nefrotoxicidad	8 (53,3)
Hipersensibilidad	4 (26,6)
Flebitis química	1 (6,6)
Náuseas y vómito	1 (6,6)
Ototoxicidad	1 (6,6)
Severidad de la RAM, n (%)	
Leve	7 (46,67)
Grave	8 (53,33)
Mecanismo de la RAM, n (%)	
B	15 (100)
Cambio de Antibiótico, n (%)	
Si	19 (18,27)
No	85 (81,73)

Según su severidad, el 53,3 % de las RAM fueron clasificadas como graves, ya que requirieron intervención médica. En relación con su mecanismo, la totalidad de las RAM fueron clasificadas como tipo B, es decir, no relacionadas directamente con la dosis ni con el mecanismo farmacológico de acción.

El análisis bivariado mostró que la inmunosupresión farmacológica se asoció significativamente con un mayor riesgo de presentar RAM a vancomicina. Otras variables, como diabetes, interacciones medicamentosas, hipertensión arterial, hipoalbuminemia y polifarmacia, no mostraron asociación estadísticamente significativa con la aparición de RAM (Tabla 4).

Tabla 4. Factores relacionados a reacciones adversas medicamentosas por Vancomicina en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna.

Presencia de RAM				
	OR	IC 95%	CHI 2	P FISHER
Interacciones Medicamentosas	1.13	0.37 - 3.46	1	1
Dosis Adecuada	1.63	0.52 - 5.17	0.58	0.57
Enfermedad Renal	2.2	0.72 - 6.72	0.27	0.22
Hipoalbuminemia	0.79	0.2 - 3.09	1	1
Diabetes	0.84	0.27 - 2.69	1	1
Hipertensión Arterial	0.93	0.31 - 2.79	1	1
Edad Avanzada	0.76	0.23 - 2.4	0.85	0.78
Polifarmacia	0.82	0.26 - 2.65	0.98	0.76
Enfermedad Por VIH	3.1	0.26 - 36.5	0.91	0.38
Inmunosupresión Farmacológica	3.95	1.12 - 13.91	0.06	0.04
Obesidad	1.65	0.47 - 5.88	0.66	0.48

Discusión

La vancomicina es un antimicrobiano con indicaciones específicas, cuya tendencia actual es limitar su uso debido al riesgo de inducir cepas resistentes, especialmente de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*. No obstante, continúa siendo uno de los antibióticos empíricos más utilizados en unidades de cuidado intensivo, principalmente en infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía, bacteremias y en casos de aislamiento de cocos Gram positivos resistentes a meticilina o en pacientes con alergia a betalactámicos (12). En este estudio, la prevalencia de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) fue del 15,4 %, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura (12,13).

Las principales indicaciones del uso de vancomicina en la población estudiada fueron las infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía y bacteremia, lo cual es consistente con otros estudios donde estos focos infecciosos predominan (13). Factores como la administración empírica prolongada, la dosificación inadecuada y el uso en contextos sin confirmación microbioló-

gica han sido asociados al desarrollo de resistencia bacteriana y al incremento de reacciones adversas (13).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan una causa significativa de morbilidad hospitalaria, prolongan la estancia hospitalaria y afectan la seguridad del paciente (14). La literatura reporta una prevalencia de RAM entre el 1,7 % y el 28 % (15,16). En nuestro estudio, la prevalencia fue del 14 %, valor que se encuentra dentro de los rangos reportados. Este dato es coherente con lo informado en la literatura, donde la prevalencia global de RAM fue del 8,32 %, y específicamente asociadas a antimicrobianos del 14,5 % (14).

A nivel nacional, algunos estudios han reportado una prevalencia de RAM del 31,34 %, siendo los antimicrobianos responsables del 14,77 % de estos eventos. La polifarmacia y las interacciones medicamentosas fueron los factores más asociados (17). Otro estudio realizado en un hospital de la ciudad de Neiva reportó una prevalencia de RAM del 50 %, con los antimicrobianos involucrados en el 37,9 % de los casos, donde la vancomicina representó el 6,6 % del total de fármacos implicados (18).

En nuestra investigación, la nefrotoxicidad fue la reacción adversa más frecuente (53,3 %), seguida de las reacciones de hipersensibilidad (26,6 %). Este hallazgo es consistente con otros estudios donde la toxicidad renal es la principal RAM asociada a vancomicina (19–21). Las causas de lesión renal aguda en pacientes que reciben vancomicina son multifactoriales, incluyendo la sepsis, disfunción mitocondrial, alteración del eje renina-angiotensina-aldosterona y daño en la microvasculatura renal (19,20).

La nefrotoxicidad inducida por vancomicina se caracteriza por un rápido deterioro de la función renal asociado a concentraciones plasmáticas elevadas, que generalmente es reversible tras la suspensión del tratamiento (21). Histológicamente, se manifiesta como nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda o inflamación granulomatosa (21). Se ha reportado una prevalencia de nefrotoxicidad entre el 10 % y el 42,6 %, con una mediana de aparición de 4,5 días tras el inicio del tratamiento y recuperación en el 70,6 % de los casos (22).

Asimismo, se ha encontrado que el uso de vancomicina intravenosa está asociado a un mayor riesgo de lesión renal aguda en comparación con otros antimicrobianos, con un riesgo relativo de 2,45 (IC 95 %: 1,69–3,55) (23). Otro estudio reportó que el 26 % de los pacientes críticos que recibieron vancomicina desarrollaron lesión renal aguda, con una mortalidad del 18 %

en esta población (20). De igual manera, se ha documentado nefrotoxicidad en el 23 % de los pacientes, asociada principalmente a falla cardíaca, endocarditis y enfermedad renal preexistente (24).

Las reacciones de hipersensibilidad asociadas a vancomicina están principalmente relacionadas con la velocidad de infusión y la liberación de histamina, más que con mecanismos mediados por IgE (25). El denominado síndrome del hombre rojo, actualmente conocido como reacción a la infusión de vancomicina, es causado por una activación directa de los mastocitos. Su presentación varía desde enrojecimiento y prurito leves hasta eventos graves como angioedema y broncoespasmo (26,27). Estas reacciones son relativamente frecuentes, incluyendo erupciones cutáneas, prurito y síndrome del hombre rojo (28). También se han reportado casos de dermatosis ampollosas (34 casos), síndrome de DRESS (16 casos), nefritis intersticial aguda (8 casos), y síndromes de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (6 casos) asociados al uso de vancomicina (29).

Las interacciones medicamentosas representan un factor de riesgo adicional en la aparición de RAM. Estas pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas, generando efectos adversos que comprometen la seguridad del paciente (30). En nuestra investigación, las interacciones más frecuentes ocurrieron con piperacilina-tazobactam, ácido acetilsalicílico, amikacina y diclofenaco, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, donde la combinación de piperacilina-tazobactam y vancomicina se ha asociado a un riesgo 5,36 veces mayor de desarrollar nefrotoxicidad (13).

De acuerdo con la clasificación por severidad, las RAM se dividen en leves (no requieren intervención médica), moderadas (requieren intervención), graves (ponen en riesgo la vida) y letales (conducen al fallecimiento) (32).

Desde el punto de vista farmacocinético, se considera adecuado el uso de vancomicina cuando se mantiene una relación AUC/MIC entre 400 y 600 mg·h/L, lo cual usualmente corresponde a niveles plasmáticos entre 15 y 20 mg/L (4). Niveles superiores a este rango se asocian a un mayor riesgo de nefrotoxicidad y otras RAM.

La edad avanzada es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de RAM, debido a la presencia de múltiples comorbilidades, fragilidad, polifarmacia y mayor riesgo de colonización por *Staphylococcus aureus* resistente (33). Asimismo, condiciones como infección por VIH, lupus eritematoso sistémico, enfermedad renal crónica y otros estados de inmunosupresión incrementan la probabilidad de presentar RAM (34,35).

En nuestro estudio, la inmunosupresión farmacológica fue el único fac-

tor que mostró una asociación significativa con la presencia de RAM (OR: 3,45; IC 95 %: 0,06–0,04). Este hallazgo es consistente con lo reportado en la literatura, donde se identifican como factores de riesgo la raza negra, la obesidad, la duración del tratamiento superior a 14 días, los niveles plasmáticos elevados y la enfermedad renal preexistente (36).

Conclusiones

La prevalencia de reacciones adversas asociadas al uso de vancomicina en la población estudiada fue del 14 %, siendo la nefrotoxicidad la más frecuente, seguida de las reacciones de hipersensibilidad.

El único factor que mostró una asociación significativa con la aparición de RAM fue la inmunosupresión farmacológica.

Las principales indicaciones para la prescripción de vancomicina fueron las infecciones de piel y tejidos blandos, seguidas de la neumonía.

Estos hallazgos resaltan la importancia de realizar un monitoreo estricto en pacientes inmunosuprimidos que reciben vancomicina, así como de optimizar los esquemas de dosificación y la vigilancia de posibles interacciones farmacológicas para prevenir eventos adversos.

Financiación:

Autofinanciada.

Conflictos de intereses:

Ninguno.

Correspondencia electrónica:

giovanni.caviedes@usco.edu.co

Referencias

1. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:694–700. Available from: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/694-7001.pdf>
2. Zhu Y, Huang L, Zhang J, Liang L, Jin P. Incidence and risk factors of vancomycin-induced thrombocytopenia: a six-year real-world study. *BMC Infect Dis*. 2025;25:7. doi:10.1186/s12879-024-10393-1
3. Wen Y, Chen Y, Xiao G. A rare occurrence of vancomycin-induced gastrointestinal hemorrhage without thrombocytopenia: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2024;24:1105. doi:10.1186/s12879-024-09949-y
4. OrjuelaCamargoA, CaviedesPérezG. Patrones de administración de vancomicina en pacientes críticamente enfermos. *Rev Med Risaralda*. 2021;27(2). doi:10.22517/25395203.24682
5. Ramírez Osorio JF, Vélez Hernández JE, Fernández Castaño N, Rojas Hernández DF, Jaimes F. Impact of vancomycin trough levels monitoring on uncomplicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in chronic kidney disease on hemodialysis: retrospective cohort. *BMC Infect Dis*. 2024;24:1212. doi:10.1186/s12879-024-10107-7

6. Scribel L, Galiotto A, de Souza Rodrigues I, Hahn R, Linden R, Zavascki A. Comparison of vancomycin assays in patients undergoing hemodialysis. *Braz J Infect Dis.* 2024;28(5):103869. doi:10.1016/j.bjid.2024.103869
7. Chander S, Kumari R, Wang HY, et al. Effect of low vs. high vancomycin trough level on the clinical outcomes of adult patients with sepsis or Gram-positive bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2024;24:1114. doi:10.1186/s12879-024-09927-4
8. Ruczynski J, Prochera K, Kaźmierczak N, et al. New conjugates of vancomycin with cell-penetrating peptides: synthesis, antimicrobial activity, cytotoxicity, and BBB permeability studies. *Molecules.* 2024;29(23):5519. doi:10.3390/molecules29235519
9. Orjuela Rodríguez T, Rojas-Cortés R, Vergara V, et al. Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e178. doi:10.26633/RPSP.2022.178
10. Dagneu SB, Moges TA, Mengie Ayele T, Agegneu Wondm S, et al. Adverse drug reactions and its associated factors among geriatric hospitalized patients at selected comprehensive specialized hospitals of the Amhara Region, Ethiopia: a multicenter prospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2024;24:955. doi:10.1186/s12877-024-05515-y
11. Colimon KM. Muestreo y tamaño muestral. In: *Fundamentos de epidemiología.* Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 167–86.
12. Bidone N, et al. Prescripción y uso de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de la ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(5). Available from: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000500007
13. Giachetto G, et al. Uso de vancomicina en servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug.* 2006;77(2):118–24. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492006000200007
14. Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, et al. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0252161. doi:10.1371/journal.pone.0252161
15. Machado-Alba JE, Moncada-Escobar JC. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes que consultaron a instituciones prestadoras de servicios en Pereira, Colombia. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2006;8(2):200–8.
16. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006;296(15):1858–66. doi:10.1001/jama.296.15.1858
17. Rangel CR, Rojas S, López M, Caviedes G. Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. *Rev Med Risaralda.* 2016;22(2):87–90.
18. Beltrán C, Caviedes G. Adverse drug reactions occurring in the internal medicine service at University Hospital in Neiva. *Rev Fac Salud.* 2013;5(2):10–7. doi:10.25054/rfs.v5i2.137
19. González Delgado D, Vives M, Monedero P, Aldaz A. Uso de vancomicina y lesión renal aguda en pacientes críticos con sepsis o shock séptico: cohorte observacional retrospectiva. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2025;72(2):501657. doi:10.1016/j.redar.2024.501657
20. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66 Suppl 1:82–90. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.82
21. Ganesh RN, Edwards A, El Zaatari Z, et al. Vancomycin nephrotoxicity: a comprehensive clinico-pathological study. *PLoS One.* 2014;19(3):e0295136. doi:10.1371/journal.pone.0295136

22. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):653–61. doi:10.1002/phar.1423
23. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu ASL. Vancomycin and the risk of AKI: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2132–40. doi:10.2215/CJN.05920616
24. Barberán J, Mensa J, Artero A, et al. Factores asociados con el desarrollo de nefrotoxicidad en pacientes tratados con vancomicina frente a daptomicina en infecciones graves por grampositivos: un estudio basado en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):22–30.
25. Huang V, Clayton NA, Welker KH. Glycopeptide hypersensitivity and adverse reactions. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(2):70. doi:10.3390/pharmacy8020070
26. Zeng M, Wang H, Qiu H, Gao J. Oral vancomycin-induced flushing syndrome in a multiple myeloma patient: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(47):e40640. doi:10.1097/MD.0000000000040640
27. Zhu LJ, Liu AY, Wong PH, Arroyo AC. Road less traveled: drug hypersensitivity to fluoroquinolones, vancomycin, tetracyclines, and macrolides. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(3):505–18. doi:10.1007/s12016-021-08919-5
28. Purja S, Kim M, Elghanam Y, Shim HJ, Kim E. Efficacy and safety of vancomycin compared with those of alternative treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an umbrella review. *J Evid Based Med*. 2024;17(4):729–39. doi:10.1111/jebm.12644
29. Minhas JS, Wickner PG, Long AA, Banerji A, Blumenthal KG. Immune-mediated reactions to vancomycin: a systematic case review and analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(6):544–53. doi:10.1016/j.anai.2016.03.030
30. Olender A, Ślęzak W, Krzych ŁJ. Pharmacokinetic drug-drug interactions in the intensive care unit: single-centre experience and literature review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(4):259–67. doi:10.5603/AIT.a2017.0053
31. Erazo Díaz MC, Gómez Aroca AM, Gómez Aristizábal AL, et al. Prevalencia de interacciones medicamentosas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo: estudio transversal. *Rev Fac Salud*. 2014;6(2):26–31. doi:10.25054/rfs.v6i2.161
32. Laporte JR, Capellá D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de la epidemiología del medicamento*. Barcelona: Ediciones Científico-Técnicas; 1993. p. 95–109.
33. Barber KE, Bell AM, Stover KR, Wagner JL. Intravenous vancomycin dosing in the elderly: a focus on clinical issues and practical application. *Drugs Aging*. 2016;33(12):845–54. doi:10.1007/s40266-016-0420-z
34. Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit Care Clin*. 2008;24(2):421–42. doi:10.1016/j.ccc.2007.12.011
35. Orekoya O, Farquharson NR, Coulson IH. Cutaneous adverse drug reactions. *Med (Baltimore)*. 2021;49(7):428–34. doi:10.1016/j.mpmed.2021.04.006
36. Kim JY, Yee J, Yoon HY, Han JM, Gwak HS. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(9):3977–89. doi:10.1111/bcp.15429