

Administración intraperitoneal de daptomicina en peritonitis recurrente con sospecha de biofilm

Laura García-López¹, M. José Fernández-Reyes Luis², M. Teresa Criado-Illana³, Leonor Gómez-Sayago¹, Manuel Heras-Benito²

¹ Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Segovia

² Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia

³ Servicio de Farmacia Hospitalaria. Jefa de Servicio de Farmacia. Hospital General de Segovia

Nefrología 2012;32(2):139-42

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11066

RESUMEN

Las peritonitis son las infecciones más problemáticas en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal, puesto que pueden llegar a comprometer la técnica. Actualmente el tratamiento incluye tratamiento empírico con vancomicina, cefalosporinas y aminoglucósidos hasta conocer el causante de dicha infección. Pero la realidad microbiológica, en cuanto a emergencia de resistencias, hace necesaria la incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico para tratar las peritonitis complicadas que pueden convertirse en recurrentes y comprometer la eficacia de la membrana. La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico que se utiliza para el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas. No tiene aprobada la indicación en el tratamiento de este tipo de infecciones, pero está comenzando a utilizarse en este campo debido a su elevada efectividad ante infecciones por bacterias resistentes a meticilina con sensibilidades intermedias a vancomicina, sobre todo cuando se asocian a la presencia de un biofilm.

Palabras clave: Daptomicina. Intraperitoneal. Peritonitis. Diálisis peritoneal.

Según las últimas guías de tratamiento de las peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal (DP), alrededor del 18% de las infecciones asociadas a mortalidad en pacientes sometidos a DP son peritonitis. Aunque menos del 4% de las peritonitis tienen como resultado la muerte, son un factor que

Intraperitoneal administration of daptomycin in recurrent peritonitis with suspected biofilm

ABSTRACT

Forms of peritonitis are the most problematic infections in patients undergoing peritoneal dialysis since they can jeopardise the technique. Current treatment includes administering vancomycin, cephalosporins and aminoglycosides empirically until the cause of the infection is known. However, the current situation with regard to emerging bacterial resistances makes it necessary to include new drugs in the therapeutic array for complicated forms of peritonitis that may become recurrent and compromise dialyser efficacy. Daptomycin is a lipopeptide antibiotic used to treat gram-positive bacterial infections. It has not yet been approved for treatment of infections of this type, but it is starting to be used in this area due to being highly effective against meticillin-resistant bacteria with intermediate sensitivity to vancomycin, particularly when the bacteria are associated with biofilm formation.

Keywords: Daptomycin. Intraperitoneal. Peritonitis. Peritoneal dialysis.

contribuye al desenlace fatal en el 16% de las muertes de pacientes en DP. Los episodios de peritonitis graves y prolongadas pueden desencadenar incompetencia de la membrana peritoneal y constituyen uno de los motivos más comunes de fallo de la técnica de DP, además de ser una de las causas más frecuentes de discontinuación de DP y de paso a hemodiálisis. Por todo esto, la prevención y el tratamiento de las peritonitis asociadas a la DP es un objetivo del cuidado global de estos pacientes, con el fin de resolver lo más eficazmente posible los episodios y mantener así preservada la función de la membrana peritoneal y con ella la técnica de DP. El trata-

Correspondencia: Laura García López
Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital General de Segovia. Segovia.
laugarcilo@yahoo.es
lgarcialo@saludcastillayleon.es

revisión corta

miento debe instaurarse lo más rápidamente posible y debe incluir cobertura de bacterias grampositivas con vancomicina o cefalosporinas y de bacterias gramnegativas con cefalosporinas de tercera generación o aminoglucósidos¹.

La administración intraperitoneal (IP) de antibióticos resulta más efectiva en el tratamiento de las peritonitis asociadas a DP que la administración intravenosa (i.v.).

Actualmente, la constante emergencia de patógenos multirresistentes también afecta a este tipo de infecciones, y hace que se planteen nuevos retos en el tratamiento de esta patología. La daptomicina puede resultar una opción válida en el tratamiento de infecciones causadas por gram-positivos resistentes a meticilina y con sensibilidad intermedia a vancomicina.

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico formado por 13 aminoácidos que fue descubierto en los primeros años de la década de los ochenta. Entonces se paralizó el desarrollo clínico del fármaco por su ineficacia en las endocarditis y su elevada toxicidad, sobre todo a nivel musculoesquelético. En los últimos años, la constante aparición de patógenos multirresistentes ha provocado el rescate de este antibiótico, que fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2003 para el tratamiento de infecciones por grampositivos². Posee un mecanismo de acción en tres fases diferente al del resto de los antibióticos, lo que dificulta, por el momento, la aparición de resistencias.

Las indicaciones formalmente aprobadas en España son el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, endocarditis bacteriana del lado derecho por *Staphylococcus aureus* y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando esté asociada a endocarditis del lado derecho o infecciones de piel y tejidos blandos siempre en administración i.v.

La posología para las indicaciones aprobadas es de 4 a 6 mg/kg cada 24 horas en administración i.v. Si existe compromiso de la función renal, con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ha de administrarse cada 48 horas.

Es únicamente activo frente a bacterias grampositivas y es inestable fisicoquímicamente en glucosa; de hecho, para su administración i.v. ha de diluirse en suero fisiológico, pero posee una actividad pH independiente. Todas estas cuestiones, como veremos posteriormente, son muy importantes teniendo en cuenta el contexto de peritonitis asociadas a DP.

La evidencia hasta ahora disponible en cuanto a la administración de daptomicina para el tratamiento de peritonitis asociadas a DP es escasa^{2,3}. Burklein D. et al.⁴ describen el caso de un paciente con una perforación intestinal que derivó en una peritonitis y una sepsis que provocó fallo renal. Microbiológicamente se aisló un *Enterococcus faecium* sólo sensible a vancomicina. Ante la situación renal del paciente se administró daptomicina i.v. a dosis de 4 mg/kg cada 48 horas

durante los primeros 6 días, y después, cuando recuperó la función renal, se administró la daptomicina a las mismas dosis pero cada 24 horas, hasta completar 14 días de tratamiento. Se analizaron las concentraciones plasmáticas e IP de daptomicina y se evidenció una concentración máxima del antibiótico de 17 mg/l y una concentración mínima de 5 mg/l (suficiente teniendo en cuenta que la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la mayoría de los enterococos para daptomicina es de 4 mg/l^{2,3}). La peritonitis en este caso se resolvió con éxito.

Dmyto K et al.⁵ publicaron el caso de una paciente en DP con una peritonitis recurrente con sospecha de biofilm por *Staphylococcus capitis* a la que se le administró daptomicina i.v. a dosis de 5 mg/kg cada 48 horas. Las concentraciones medias de daptomicina en fluido de DP superaron rápidamente 1 mg/l, concentraciones que de nuevo fueron mayores que la CMI de daptomicina para la mayoría de *estafilococos*^{2,3}.

Huen SC et al.⁶ publican los primeros casos de éxito terapéutico de la daptomicina en administración IP en dos pacientes en DP con peritonitis causadas por *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina. Las dosis utilizadas fueron 200 mg de daptomicina diluidas en el líquido de DP (2 l), seguidas de 20 mg de daptomicina por litro cada recambio (cada 4 horas) durante 14 días. El objetivo de estas dosis fue superar concentraciones IP 5 veces por encima de la CMI de enterococo para daptomicina (4 mg/l). Nuevamente en estos casos se resolvió el proceso infeccioso sin efectos indeseables ni complicaciones derivadas de la administración IP del fármaco. Estos autores plantean que la estabilidad fisicoquímica de la daptomicina en glucosa parece no comprometer su eficacia clínica ni su poder antimicrobiano, al menos a bajas concentraciones de glucosa como las que tienen los fluidos de DP en los que fue diluido el fármaco antes de su administración.

Otro caso interesante que hay mencionar fue el publicado por Bahte SK et al.⁷ de un paciente en tratamiento sustitutivo con DP desde hacía 7 años, portador de catéter central para nutrición parenteral total que hubo de ser retirado en múltiples ocasiones debido a infección por *Staphylococcus aureus*. El paciente presentó un episodio de sepsis asociada al catéter central, y se administró daptomicina i.v. Después de 5 semanas ingresó con una peritonitis que se consideró recaída del proceso séptico anterior. Al haberse retirado el catéter central y tratarse de una infección peritoneal, se optó por el tratamiento con daptomicina. Se administraron 7 mg/kg de peso (en total 280 mg de daptomicina) tras el final de la diálisis peritoneal automatizada (DPA), que permanecían en el peritoneo las 12 horas siguientes. Se extrajeron muestras de sangre a las 0,5, 3,5 y 25 horas, y se realizó un estudio farmacocinético de daptomicina. Se observó que tras la administración IP de daptomicina se alcanzaban en plasma concentraciones por encima de 10 mg/l, que una vez superaban la CMI de daptomicina para la mayoría de las bacterias. Estos autores proponen el reto de realizar más estudios

para determinar si la administración IP de daptomicina puede resultar útil a la hora de tratar infecciones sistémicas en pacientes en DP, en especial en aquellos que tengan un difícil acceso vascular.

Recientemente se han publicado en esta revista dos casos más de tratamiento de peritonitis con daptomicina. El primero⁸ de ellos se refiere a un paciente tratado por nuestro grupo de trabajo al que se administró daptomicina IP y al que, tras completar 14 días de tratamiento, se realizó un sellado del catéter con 350 mg de daptomicina en 7 ml de suero fisiológico durante 12 horas una vez a la semana, coincidiendo con el día seco de DP, durante un mes. En el segundo caso⁹, al paciente se le administró la daptomicina por i.v. En ambos casos se alcanzó el éxito terapéutico.

Las peritonitis que se producen en los pacientes en DP muchas veces acaban convirtiéndose en infecciones recurrentes porque se produce la formación de biofilm. La formación de biofilm es un proceso complejo que comienza cuando una bacteria se adhiere de forma irreversible a una superficie abiótica, un tejido o una interfase líquido-aire. Una vez que está adherida, comienza a dividirse y forma una microcolonia. Las bacterias que forman parte de esta microcolonia comienzan a secretar sustancias como polisacáridos y otras macromoléculas que forman una estructura tridimensional. En esta estructura se pueden observar microporos que sirven a las bacterias para intercambiar sustancias con el medio, tanto de nutrientes como de sustancias de desecho. Cuando ha terminado el proceso de formación del biofilm, algunas bacterias pueden salir de esta estructura, adherirse en otro lugar de la superficie y comenzar un nuevo proceso de formación de biofilm.

Cuando las bacterias se encuentran formando parte de un biofilm, sus características de sensibilidad a los antimicrobianos son diferentes por varios motivos: la barrera de difusión física y química que constituye la matriz de exopolisacáridos se opone a la penetración de los antimicrobianos; además, el crecimiento de las bacterias del biofilm está ralentizado debido a la limitación de nutrientes. Pueden existir microambientes que antagonicen la acción del antibiótico. Se produce una activación de respuestas de estrés que provocan cambios en la fisiología de la bacteria y la aparición de un fenotipo específico del biofilm que activamente combate los efectos negativos de las sustancias antimicrobianas¹⁰.

Por todas estas circunstancias, cabría plantearse si es adecuado utilizar la CMI para evaluar la sensibilidad de los antibióticos cuando existe o se sospecha la presencia de biofilm asociado a la infección. En este sentido, se ha publicado un trabajo en el que se evaluó la sensibilidad de 21 *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina procedentes de pacientes en DP con peritonitis en función de la CMI y de la concentración mínima de erradicación del biofilm (CMEB)¹¹. Los antibiogramas mostraban que, cuando se utilizaba la

CMI para estudiar la sensibilidad de las bacterias, todas eran sensibles a todos los antibióticos testados, pero cuando se utilizaba la CMEB, todas las bacterias resultaban ser resistentes o con sensibilidades intermedias a los mismos antibióticos a los que eran sensibles si se utilizaba la CMI. Únicamente no mostraron resistencia a la mezcla de vancomicina y rifampicina (1:1), a la que la mayoría tenían sensibilidad intermedia o eran sensibles.

El inconveniente que tiene la rifampicina en este tipo de pacientes es que presenta una inestabilidad fisicoquímica a pH básico. Los líquidos que mayoritariamente se utilizan en DP son líquidos con pH ligeramente básico (pH = 7,4). Esta inestabilidad, además, se traduce en una ineficacia antimicrobiana, como demostraron Richards GK et al.¹² en un trabajo en el que se vio que el pH de las soluciones utilizadas en DP fue un factor determinante en la respuesta a la rifampicina de *Staphylococcus epidermidis* en biofilm. El medio ácido aumentaba el poder antimicrobiano de rifampicina, mientras que un medio básico, incluso neutro (pH = 7), antagonizaba la actividad del antibiótico.

Existen otros antibióticos, como linezolid, que por su espectro antimicrobiano podrían utilizarse en este tipo de infecciones; de hecho, se han publicado varios casos de tratamiento de peritonitis^{13,14} con linezolid, incluso por vía oral, debido a la elevada biodisponibilidad (100%) que presenta el fármaco. Las recomendaciones sobre el tratamiento de peritonitis asociadas a DP incluyen la opción de linezolid por vía oral¹. Sería posible administrarlo por vía IP, pues está testada su estabilidad en un fluido de DP¹⁵, aunque la estabilidad fisicoquímica de nuevo se presenta en el líquido menos utilizado actualmente (líquidos con pH ácido). No se ha publicado hasta el momento ningún caso de tratamiento de peritonitis con administración IP de linezolid en la literatura científica.

Otro de los motivos que hace desestimar la posibilidad de tratar a los pacientes con peritonitis recurrentes en las que se sospecha la existencia de biofilm con linezolid sería su menor actividad sobre la biopelícula. Así, en el trabajo *in vitro* publicado por Raad I et al.¹⁶ se estableció la superioridad de daptomicina en la erradicación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) embebidos en biofilm tras tres días de exposición al antibiótico, en comparación con minociclina, tigeciclina, linezolid, rifampicina y vancomicina, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Nuevamente esta superioridad de actividad sobre biofilm de daptomicina se puso de manifiesto en el trabajo de Smith K et al.¹⁷, donde la supervivencia media de células de SAMR en un biofilm fue del 4% con daptomicina, frente a un 62% con clindamicina, 45% con linezolid, 43% con tigeciclina y 19% con vancomicina.

Por tanto, es interesante conocer que actualmente, ante la evidencia científica disponible, la daptomicina es una opción muy efectiva en el tratamiento de las peritonitis aso-

ciadas a DP en pacientes en los que se sospecha la presencia de biofilm.

En todo este escenario, quedaría por determinar la estabilidad fisicoquímica real de daptomicina en los fluidos de DP mediante técnicas analíticas validadas y establecer la eficacia del fármaco en este tipo de pacientes mediante ensayos clínicos aleatorizados comparativos con las alternativas disponibles para aclarar el lugar de daptomicina en las opciones terapéuticas del tratamiento de las peritonitis asociadas a DP.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 Update. *Perit Dial Int* 2010;30:393-423.
- Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 Suppl 1:24-32.
- Burklein D, Heyn J, Kirchhoff C, Ozimek A, Traunmuller F, Joukhadar C, et al. Analysis of plasma and peritoneal fluid concentrations of daptomycin in a patient with *Enterococcus faecium* peritonitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(4):369-71.
- Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2799-807.
- Khadazhynov D, Joukhadar C, Peters H. Plasma and peritoneal dialysate levels during daptomycin therapy for peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:911-2.
- Huen SC, Hall I, Topal J, Mahnensmith RL, Brewster UC, Abu-Alfa AK. Successful use of intraperitoneal daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcus peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:538-41.
- Bahte SK, Bertram A, Burkhardt O, Martens-Lobenhoffer J, Goedecke Vega, Bode-Böger S, et al. Therapeutic serum concentrations of daptomycin after intraperitoneal administration in a patient with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1312-4.
- García-López L, Gómez Sayago L, Fernández-Reyes LMJ. Administración intraperitoneal de daptomicina. *Nefrología* 2011;31(3):375-6.
- Levy F, Camarero Termino V, Blasco Moola A, Ortega Lafont MP, Abaigar Luquin P, Izquierdo Ortiz MJ, et al. Tratamiento con daptomicina intravenosa en una recidiva de peritonitis por *Staphylococcus epidermidis*. *Nefrología* 2011;31(3):374-5.
- Lasa J, Del Pozo JL, Penadés JR, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *An Sist Sanit Navar* 2005;28(2):163-75.
- Girard LP, Ceri H, Gibb AP, Olson M, Sepandj F. MIC versus MBEC to determine the Antibiotic Sensitivity of *Staphylococcus aureus* in Peritoneal Dialysis Peritonitis. *Perit Dial Int* 2010;30:652-6.
- Richards GK, Gagnon RF, Obst G, Kostiner GB. The effect of peritoneal dialysis solutions on rifampin action against *Staphylococcus epidermidis* in the fluid and biofilm phases of growth. *Perit Dial Int* 1993;13(Suppl 2):341-44.
- De Pestel DD, Peloquin CA, Carver PL. Peritoneal dialysis fluid concentration of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy* 2003;23:1322-6.
- Baley EM, Faber MD, Nafziger DA. Linezolid for treatment of Vancomycin-resistant enterococcal peritonitis. *Am J kidney Dis* 2001;38:1-3 (E20).
- Manley HJ, Mc Claran ML, Bedenbaugh A, Peloquin CA. Linezolid stability in peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2002;22(3):419-22.
- Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1656-16.
- Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:374-8.