

# Estudio de prescripción-indicación de daptomicina en el Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»

Carvajal-Fernández, A.<sup>1</sup>, Fernández-García, M.<sup>2</sup>, Aparicio-Hernández, R.M.<sup>3</sup>, García-Luque A.<sup>4</sup>

*Sanid. mil.* 2021; 77 (4): 198-202, ISSN: 1887-8571

## RESUMEN

**Introducción:** La daptomicina es un antimicrobiano bactericida, activo contra bacterias gram-positivas; indicado según ficha técnica en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), endocarditis infecciosa derecha (EID) causada por *S. aureus* y bacteriemia por *S. aureus* si se asocia a IPPBc o EID. Sin embargo, también se prescribe daptomicina en indicaciones, o pautas distintas a las aprobadas. **Pacientes y métodos:** Diseño: estudio de utilización de medicamentos de prescripción-indicación, retrospectivo; en el Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla», del 15 de julio al 31 de octubre de 2019. Objetivo: conocer indicaciones y forma de uso de daptomicina. Muestreo y tamaño muestral: consecutivo no probabilístico, N=30. Elaboración ad hoc del cuaderno de recogida de datos, con características clínico-demográficas y farmacológicas. Relación de causalidad ante sospecha de reacción adversa medicamentosa por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado. Análisis estadístico descriptivo con el programa SPSS 25.0. **Resultados:** En el 87% (26/30) de los casos la indicación se adecuó a ficha técnica, siendo las indicaciones más prevalentes IPPBc y bacteriemia. Pese a las recomendaciones de la ficha técnica, en el 17% (5/30) de los pacientes que tenían un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min no se realizó ajuste renal de la pauta posológica, y en un 64% (19/30) de los casos no existió control de CPK. Se produjo un caso de aumento de CPK con relación de causalidad «probable». **Conclusiones:** Ausencia de desviaciones importantes respecto a las indicaciones de daptomicina. Se objetiva la necesidad de intervención informativa respecto a seguridad: a) ajuste conforme a función renal del paciente y b) control de los niveles de CPK antes y durante el tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Daptomicina, EUM-daptomicina, *Staphylococcus aureus*-daptomicina, Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»-daptomicina, insuficiencia renal-daptomicina, CPK-daptomicina.

## Daptomycin prescription-indication study in Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»

### SUMMARY

**Introduction:** Daptomycin is a bactericidal antimicrobial, active against gram-positive bacteria; indicated by summary product characteristics (SmPC) in the treatment of complicated skin and soft tissue infections, right infective endocarditis caused by *S. aureus*, and *S. aureus* bacteremia if it is associated with one of them. However, daptomycin is also prescribed in other indications, or other doses than those approved, arising the need to analyze its use. **Patients and methods:** Design: drug utilization study of the type prescription-indication, retrospective; in Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla», from July 15 to October 31, 2019. Objective: to know indications and the use of daptomycin. Sampling and sample size: consecutive non-probabilistic, N = 30. Ad hoc preparation of the data collection logbook, including clinical, demographic and pharmacological characteristics. Karch and Lasagna's modified algorithm to determine the causal relationship of adverse drug reactions suspicion. Descriptive statistical analysis with SPSS 25.0 program. **Results:** In 87% (26/30) of the cases the indication was adapted to SmPC; complicated skin and soft tissue infections and bacteremia were the most prevalent indications. Despite the recommendations in the SmPC, 17% (5/30) of the patients had a creatinine clearance less than 30 ml/min, but there was no renal adjustment of the dose regimen, and in 64% (19/30) of the cases there was no CPK control. There was one case of an increase in CPK with a «probable» causality relationship. **Conclusions:** Absence of significant deviations from the indications of daptomycin. The need for informative intervention regarding safety is objectified: a) adjustment according to the patient's renal function and b) control of CPK levels before and during treatment.

**KEYWORDS:** Daptomycin, drug utilization study-daptomycin, *Staphylococcus aureus*-daptomycin, Central Defense Hospital «Gómez Ulla»-daptomycin, renal failure-daptomycin, CPK-daptomycin.

## INTRODUCCIÓN

Daptomicina es un antibacteriano, activo contra bacterias gram-positivas, indicado según ficha técnica (FT) en pacientes con a) infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), b) endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus* y c) bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) cuando está asociada con EID o con IPPBc<sup>1</sup>.

En los casos de IPPBc, guías de práctica clínica recomienda su uso ante: a) sospecha infección moderada/grave por *Staphylo-*

1 Teniente Médico. Agrupación Base Área de Torrejón, Madrid. España.

2 Teniente Médico. Agrupación Base Área de Zaragoza, Zaragoza. España.

3 Médico adjunto. Servicio Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa, Madrid. España.

4 Teniente Coronel Médico. Servicio Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa, Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** Alejandro Carvajal Fernández. acarfe1@mde.es

Recibido: 30 de noviembre de 2020

Aceptado: 28 de diciembre de 2020

doi: 10.4321/S1887-85712021000400005

*coccus aureus* resistente a meticilina (SARM) y b) en casos de mala evolución, como síntomas de respuesta inflamatoria sistémica o datos clínicos que sugieran inflamación de planos profundos, asociada a la terapia quirúrgica<sup>2</sup>.

En endocarditis infecciosa de lado derecho por *Staphylococcus aureus* según guía de práctica clínica se recomienda en: a) infección de válvula nativa por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) con bacteriemia persistente detectada por hemocultivos; y en válvula protésica para pacientes alérgicos a betalactámicos, b) infección de válvula nativa por SARM y c) infección de válvula protésica por SARM, asociada a otros antibióticos<sup>3</sup>.

La dosis recomendada se individualiza por distintos factores, teniendo en cuenta la indicación para la que se prescribe, siendo administrada cada 24 horas, a excepción de pacientes con aclaramiento de creatinina (CLCr) menor de 30 ml/min, en cuyo caso se recomienda ampliar el intervalo a 48 horas<sup>1</sup>.

La única contraindicación señalada en FT para el uso de daptomicina es la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; destacando en el apartado de precauciones, el control de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) durante el tratamiento<sup>1</sup>.

Con fecha de noviembre 01 de noviembre de 2019 se realizó una búsqueda en MEDLINE entre los años 2014-2019 (01/01/2014-31/10/2019) para conocer los usos y características de daptomicina, encontrando distintos cuadros clínicos en los que se prescribe dicho medicamento fuera de ficha técnica.

Se han descrito buenos resultados en el tratamiento con daptomicina de la infección por *Acinetobacter*, tanto en combinación con colistina, como en los casos de resistencia a colistina. En concreto, se ha estudiado en infecciones por *Acinetobacter baumannii*, siendo eficaz en infecciones que afectan a hígado y articulaciones, no así en pulmón, donde la capacidad de penetración de la daptomicina es menor<sup>4</sup>.

Según varios estudios, se debe considerar la daptomicina a dosis altas como una alternativa de tratamiento eficaz en los casos de bacteriemia por *Enterococo faecium*, sobre todo, si es resistente a vancomicina, logrando un aumento en la supervivencia de los pacientes<sup>5,6</sup>. También ha mostrado eficacia en el tratamiento de peritonitis por enterococos, resolviendo la infección más rápidamente que la vancomicina o el linezolid, más aún, en asociación con ampicilina<sup>7</sup>.

Por otro lado, el uso de daptomicina en cirugía protésica está cada vez más extendida, gracias a su efectividad en el tratamiento de infecciones periprotésicas en articulaciones, en casos de sospecha de *Staphylococcus*<sup>8</sup>. La intervención quirúrgica adecuada combinada con daptomicina a altas dosis ha demostrado ser eficaz en erradicar la infección asociada a la implantación de la prótesis en pacientes en los que no se obtenían resultados con glucopéptidos, debido a la capacidad limitada de la vancomicina para penetrar en el hueso<sup>9,10</sup>. Este uso se está extendiendo en infecciones de otros dispositivos de uso médico, como peritoneales o cardíacos, gracias a su capacidad contra los estafilococos que desarrollan biofilms<sup>7,11</sup>.

Por este motivo, los autores consideramos de interés realizar un estudio de utilización de medicamentos de daptomicina en un hospital de 3º nivel con el objetivo principal de: a) conocer las indicaciones de prescripción de daptomicina, comparándolas con los estándares de referencia; y como objetivos secundarios b)

definir características clínico-demográficas de los pacientes tratados con daptomicina, c) analizar la duración y el tipo de tratamiento (empírico o dirigido), así como el servicio prescriptor, y d) evaluar la sospecha de reacciones adversas relacionadas con el uso del medicamento si las hubiera.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio de utilización de medicamentos (EUM), cualitativo de prescripción-indicación, retrospectivo, entre los pacientes que estando ingresados en el Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla» (Madrid), durante el periodo de estudio (del 15 de julio al 31 de octubre de 2019) fueron tratados al menos con 1 dosis de daptomicina, siendo el tamaño muestral de N=30 pacientes.

Se realizó una búsqueda de estudios de utilización de medicamentos, con la siguiente combinación: («Daptomycin»[Mesh] AND «Drug Utilization»[Mesh]), obteniéndose 8 resultados, que al acotar al periodo de búsqueda (01/01/2014-31/10/2019), se quedaron en 4 resultados; sin embargo, no se utilizó ninguno como referencia, debido a que 3 de ellos se centraban en los efectos de un programa de administración temprana de antimicrobianos, y el 4.º estudiaba las variaciones en las concentraciones mínimas inhibitorias de vancomicina, linezolid y daptomicina según el uso de esos antibióticos.

En el estudio se incluyeron a los pacientes en tratamiento con daptomicina durante el periodo de tiempo establecido. Se localizaron a través del registro de actividad «antibióticos de uso restringido» del Servicio de Farmacología Clínica, consultándose la historia clínica electrónica del paciente para cumplimentar el cuaderno de recogida de datos elaborado ad hoc, que incluye variables como: a) edad y sexo del paciente, b) CLCr, c) motivo y tiempo de ingreso, d) servicio clínico que prescribió el tratamiento, e) tipo de indicación (según FT o fuera de FT), f) sospecha de infección nosocomial, g) sospecha de SARM, h) contraindicaciones para el uso de daptomicina, i) tipo de tratamiento (empírico o dirigido), j) tiempo de tratamiento, k) microorganismos aislados en muestras biológicas, l) posología, m) antibioterapia previa, n) posibilidad de coinfección por gram-negativos, ñ) control de CPK y sus valores al inicio y durante el tratamiento, o) posibles reacciones adversas a daptomicina, y p) motivo de finalización del tratamiento con daptomicina.

Para analizar el uso de daptomicina se consideró como estándar de referencia lo establecido como óptimo en la ficha técnica del medicamento<sup>1</sup>. Se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia, para evaluar la relación de causalidad entre daptomicina y sospecha de reacciones adversas medicamentosas<sup>12</sup>.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo, como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad. Para las variables categóricas se han empleado las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. En todos los casos, como grado de significación estadística se ha empleado un valor de  $p < 0,05$  y para el análisis el paquete estadístico SPSS® versión 25.0.

El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se prescribió daptomicina a un total de 30 pacientes ingresados en distintos servicios del HCD «Gómez Ulla». La media de edad de los pacientes fue de  $73,13 \pm 16,99$  años, con un mínimo de 29 años y un máximo de 93 años. Un 73% de la muestra fueron hombres (22/30).

El servicio de ingreso fue Medicina Interna en un 63% de los casos, seguido de UCI y Traumatología con un 10% cada uno (tabla 1).

Merece destacar, entre las características de la muestra, el CLCr de los pacientes previo al uso de daptomicina, con una mediana de 51,15 ml/min (RIC: 34,67 – 81,32); siendo el porcentaje de pacientes con un CLCr < 30 ml/min del 20% (6/30), incluyendo a un paciente en hemodiálisis; así como que, en 10 pacientes (33%) existía alta sospecha o confirmación de coinfección por microorganismos gram-negativos.

Respecto a la estancia hospitalaria la mediana fue de 34 días (RIC: 12,5 – 48,5), siendo la mortalidad de un 10% (en este estudio no se ha evaluado si la causa de la muerte fue la patología que motivó la prescripción de daptomicina). Pese a los 3 fallecimientos, en 15 pacientes el motivo de finalización del tratamiento fue la mejoría clínica, en 11 pacientes la curación y 1 paciente la ausencia de mejoría clínica.

### Adecuación de la indicación a ficha técnica

Al estudiar la adecuación a la FT destaca que en 4 pacientes la indicación estaba fuera de FT. En 2 de estos casos se indicó para el tratamiento de una infección grave intraabdominal, en ambos

**Tabla 1.** Servicios prescriptores de daptomicina.

Servicio Clínico	Frecuencia n/N (%)
Medicina Interna	19/30 (63)
UCI	3/30 (10)
Traumatología	3/30 (10)
Neumología	2/30 (6,7)
Digestivo	1/30 (3,3)
Hematología	1/30 (3,3)
Neurocirugía	1/30 (3,3)
Total	30/30 (100)

**Tabla 2.** Motivo de indicación de daptomicina.

	Frecuencia n/N (%)
<b>Indicación según FT</b>	
BSA asociada con EID o con IPPBc	12/30 (40)
IPPBc	12/30 (40)
EID debida a <i>S. aureus</i>	2/30 (6,7)
Total	26/30 (87)
<b>Indicación fuera de FT</b>	
Infección intraabdominal grave	2/30 (6,7)
Artritis séptica	1/30 (3,3)
Shock séptico por estreptococos	1/30 (3,3)
Total	4/30 (13)
<b>Total</b>	<b>30/30 (100)</b>

BSA: bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

EID: endocarditis infecciosa del lado derecho.

IPPBc: infecciones complicadas de piel y partes blandas.

casos prescritos empíricamente a pacientes ingresados en UCI. Otro caso fue prescrito por el servicio de Digestivo como tratamiento dirigido de un shock séptico debido a una bacteriemia por *Streptococcus bovis* y *Enterobacter cloacae*. En un último caso, se pautó daptomicina dirigida contra SASM por una artritis séptica, de un paciente ingresado en el servicio de Traumatología (tabla 2).

Respecto a las indicaciones de daptomicina según FT en este estudio, se utilizó mayoritariamente para BSA asociada a EID o IPPBc, y para IPPBc, con un 40% para sendas indicaciones. En el caso de la EID debida a *Staphylococcus aureus* representó un 6,7% (tabla 2).

La sospecha de infección nosocomial aparecía en un 53% de los casos (16/30), y sospecha de SARM en el 47% de los pacientes estudiados (14/30).

En 20 de los casos el inicio del tratamiento fue dirigido, conforme a los resultados del antibiograma realizado previamente; mientras que en los otros 10 casos el tratamiento fue empírico. Sin embargo, el número de pacientes a los que se les realizó un antibiograma fue 22/30; dado que 2 pacientes obtuvieron los resultados del antibiograma posteriormente a haber iniciado el tratamiento empírico con daptomicina. En todos los casos, los microorganismos implicados eran sensibles a daptomicina.

Se consiguió aislar algún microorganismo en el 87% de los casos (26/30), encontrando 28 bacterias diferentes, sensibles a daptomicina (en 2 pacientes se aislaron dos microorganismos). En un 13% de los casos (4/30) no se consiguió aislar ningún microorganismo (tabla 3), motivo por el cual se estableció tratamiento empírico que incluía daptomicina.

### Adecuación de pauta posológica

La dosis utilizada fue de 500 mg/24 horas en 28 pacientes, en los otros dos se utilizaron 700 mg/24 horas y 750 mg/24 horas, siendo la mediana de duración del tratamiento de 7 días (RIC: 5 – 10).

No es posible estudiar la adecuación de dosis a lo marcado por la ficha técnica, ya que los datos de peso no estaban disponibles en el registro de Farmacología Clínica ni en la Historia Clínica.

En ningún caso se pautó un aumento de intervalo, cada 48 horas. Sin tener en cuenta el paciente en hemodiálisis, 5 pacientes podrían haberse beneficiado de ajuste renal, ya que tenían un CLCr inferior a 30 ml/min.

**Tabla 3.** Microorganismos aislados sensibles a daptomicina.

Microorganismos implicados	Frecuencia n/N (%)
SASM	9/32 (28,1)
<i>S. epidermidis</i>	6/32 (18,8)
SARM	4/32 (12,5)
<i>S. bovis</i>	2/32 (6,3)
<i>S. agalactiae</i>	2/32 (6,3)
<i>E. faecalis</i>	1/32 (3,1)
<i>S. anginosus</i>	1/32 (3,1)
<i>S. haemolyticus</i>	1/32 (3,1)
<i>S. hominis</i>	1/32 (3,1)
<i>E. hormoaechei</i>	1/32 (3,1)
Ausencia de aislamiento	4/32 (12,5)
Total	32/32 (100)

## Seguridad del medicamento

De los 30 pacientes, se detectó una posible reacción adversa medicamentosa secundaria a daptomicina, ya que durante el periodo de estudio, se produjo un aumento de CPK en un paciente, de 63 U/l a 230 U/l, superando el rango de referencia establecido por el laboratorio [7-170], pero sin manifestaciones clínicas reflejadas en la Historia Clínica. Al aplicarle el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado la relación de causalidad fue «probable».

En este apartado, destaca que en 19 casos (64%) no existió control de CPK antes de iniciar tratamiento. De entre los 11 (36%) pacientes que sí fueron controlados mediante la medición de CPK antes del inicio de la daptomicina, sólo a 4/11 (36%) se les realizó un seguimiento de CPK. Además del caso ya comentado, el tratamiento de otro paciente se inició con un valor de CPK de 580 U/l, el cual estaba justificado por la existencia de un traumatismo frontal tras caída, que había motivado el ingreso del paciente, sin embargo no se realizó seguimiento de CPK tras el inicio del tratamiento con daptomicina.

## DISCUSIÓN

A pesar de las limitaciones del estudio, derivadas por un lado del tamaño muestral reducido, y por otro del carácter retrospectivo del mismo, que conlleva que la información recogida tenga menor calidad, el estudio tiene las fortalezas de evitar por un lado el efecto Hawthorne (la modificación de actitudes o comportamientos por el hecho de sentirse observado) y el haber evidenciado puntos de mejora en la prescripción y seguimiento de los pacientes en tratamiento con daptomicina, que deben originar una intervención informativa a los Servicios prescriptores y puede ser el origen de un EUM de intervención.

Respecto a las indicaciones fuera de ficha técnica, destaca la utilización de daptomicina en 4 pacientes. En dos casos fueron pacientes ingresados en la UCI, a los que se pautó daptomicina para tratar una infección intraabdominal grave, que se había complicado con una peritonitis, utilizándose como tratamiento empírico de infección nosocomial. En el primer caso, no se consiguió aislar ningún microorganismo, y pese a haber sido tratado con ciprofloxacino y meropenem el paciente continuaba empeorando, momento en el que se prescribió daptomicina; aun así, el paciente no mejoró.

En el otro caso ingresado en UCI, se prescribió daptomicina ante una infección secundaria a pancreatitis, pautándose empíricamente como primera opción. Más tarde se aislaría *S. anginosus*, sensible a diversos antibióticos, incluida la daptomicina, decidiéndose mantener este fármaco, sin desescalar a otro antibiótico, logrando la mejoría del paciente.

No hay muchos estudios realizados con daptomicina para el tratamiento de infecciones intraabdominales, pero sí se ha mostrado su efectividad en alguno de ellos, al compararla con linezolid o vancomicina<sup>7</sup>. Es capaz de actuar contra enterococos resistentes, como el *Enterococcus faecium*, patógeno habitual en infecciones complicadas de este tipo<sup>5,6</sup>. La mayoría de estudios que utilizan daptomicina en peritonitis, lo hacen en el contexto de peritonitis bacterianas en pacientes con diálisis peritoneal, a quienes se administra daptomicina intraperitoneal

como alternativa a cefalosporinas, vancomicina y aminoglucósidos, resultando una terapia eficaz<sup>13,14</sup>. Además, se ha descrito que la combinación de meropenem más daptomicina es más efectiva que cefalosporinas con actividad contra pseudomona en el tratamiento antibiótico empírico de peritonitis bacterianas espontáneas de origen nosocomial<sup>15</sup>. La daptomicina, por tanto, aunque no esté aprobada para esa indicación, se utiliza en ciertas situaciones de infección intraabdominal grave.

En otro caso, el paciente fue tratado con daptomicina por un shock séptico debido a una bacteriemia, pero en lugar de estar causada por un *S. aureus*, el microorganismo principal fue un estreptococo, el *S. bovis*, coinfectado con *Enterobacter cloacae*. Tras obtener el resultado del hemocultivo y del antibiograma, se realizó tratamiento dirigido con daptomicina.

Distintos estreptococos, entre ellos el *S. bovis*, son sensibles a daptomicina, habiendo demostrado ésta su eficacia contra este tipo de patógenos, tanto in vitro como in vivo<sup>16,17</sup>. No obstante, esto no quiere decir que sea la primera elección a valorar, ya que la utilización indiscriminada de daptomicina puede conllevar que aparezcan estreptococos con altas tasas de resistencia a este antibiótico, efecto que puede mitigarse si se asocia a gentamicina<sup>18</sup>. La daptomicina no ha mostrado eficacia contra bacterias gram-negativas, como el *E. cloacae*, dado que su mecanismo de acción no es efectivo contra este tipo de microorganismos<sup>1,19</sup>. Por todo ello, el uso de daptomicina en este paciente podría no ser la mejor opción, pese a ser pautada conforme al resultado del antibiograma, ya que se disponía de otros antibióticos (como amoxicilina-clavulánico, cefepime, ciprofloxacino, gentamicina, meropenem, entre otros) eficaces contra ambos patógenos, evitando la utilización de la daptomicina.

El último paciente con indicación fuera de FT, fue tratado de manera dirigida y eficaz con daptomicina por una artritis séptica causada por SASM, la cual antes había sido tratada infructuosamente con vancomicina y cefixima. Pese a no ser una indicación aprobada, la daptomicina ha resultado eficaz en el tratamiento de infecciones articulares, especialmente en los casos en los que la vancomicina no presenta buenos resultados<sup>9,10</sup>. Ha sido estudiada su eficacia en infecciones periprotésicas, tanto vía sistémica como localmente, con resultados satisfactorios<sup>20</sup>. La daptomicina es una alternativa eficaz en el tratamiento de artritis sépticas, sobre todo cuando el microorganismo implicado es un *S. aureus*<sup>21,22</sup>. Por tanto, la elección de daptomicina como tratamiento se considera justificada en este paciente.

Respecto al ajuste en función del CLCr, según FT se recomienda ajustar la dosis de daptomicina cuando el CLCr es inferior a 30 ml/min. Dado que en nuestro estudio encontramos a 5/30 pacientes en esta situación, sin incluir al paciente en diálisis, podría haberse ampliado el intervalo de dosificación de daptomicina a 48 horas. De hecho, se recomienda tener precaución y vigilar la función renal a partir de un CLCr inferior a 80 ml/min<sup>1</sup>.

La daptomicina es un antibiótico frecuentemente utilizado en pacientes con afectación de la función renal, ya que tiene un mejor perfil, en este sentido, que otros fármacos como la vancomicina<sup>23</sup>. La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en ensayos clínicos controlados, la recomendación está basada principalmente en datos de algunos estudios y de modelos farmacocinéticos<sup>24</sup>. Sin embargo, para conseguir el mayor beneficio en estos pacientes es recomendable ajustar la dosis al CLCr del paciente, habiéndose establecido el

límite en 30 ml/min, lo que permite mantener el mejor perfil de seguridad y eficacia<sup>1,24</sup>. Pese a no haberse realizado este ajuste de dosis, en este estudio no hay constancia de ningún caso de fallo renal, ni de empeoramiento en la función renal, que se sospeche sea secundario al tratamiento con daptomicina.

Al no ajustar a función renal del paciente, se puede producir un aumento de los niveles en sangre del fármaco, lo que favorece que se produzcan reacciones adversas al mismo, entre éstas, destaca la miopatía con elevación de CPK<sup>1</sup>. Se muestra en el estudio un paciente, ingresado en UCI, que sufrió un aumento de los niveles de CPK, teniendo un CLCr de 30,7 ml/min. Al aplicar el algoritmo de Karch Lasagna modificado la relación de causalidad fue probable, si bien la valoración de causalidad es compleja por el carácter retrospectivo del estudio, y no haberse registrado en la historia clínica síntomas de miopatía por parte del paciente, ni la sospecha de la reacción adversa por parte del médico prescriptor.

Control de CPK antes del tratamiento y seguimiento, el uso de daptomicina se ha asociado a incrementos de los niveles de CPK, con dolores musculares y/o debilidad, y con casos de miositis, mioglobinemia y rhabdmiolisis, por lo que hay que vigilar sus niveles, sobre todo en personas con un filtrado glomerular bajo<sup>1</sup>.

Pese a las indicaciones de la FT, en nuestro estudio no se controló los niveles de CPK en el 64% de los casos, y sólo en un 13% de los pacientes se midió al inicio del tratamiento y se realizó posteriormente un seguimiento.

En este estudio se recogieron los datos de CPK siempre que estuviesen en los resultados de análisis clínicos, pero no se pudo saber si se pedían por el tratamiento con daptomicina o por cualquier otro motivo de la práctica clínica. Se aprecia un índice bajo de adecuado control de la CPK, por lo que es posible que algún paciente desarrollase un cuadro miopático secundario a daptomicina, sin que se llegase a tener en cuenta esta posibilidad. Además, el 67% (20/30) de los casos presentan un CLCr inferior a 80 ml/min, por lo que el control de la CPK debería haber sido especialmente exhaustivo en la mayoría de los pacientes, lo cual no sucedió.

## CONCLUSIONES

No parece que existan desviaciones importantes respecto a las indicaciones en el uso de daptomicina, utilizándose en indicaciones autorizadas y/o respaldadas por estudios científicos.

Se objetiva la necesidad de intervención informativa respecto a seguridad: a) ajuste conforme a función renal del paciente y b) control de los niveles de CPK antes y durante el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Daptomicina accord 500 mg polvo para solución inyectable [Internet]. Cima. aemps.es. 2017 [cited 30 April 2020]. Available from: <https://cima.aemps.es>.
2. Suárez R, Gamonal L, Gómez R, Romay E, Pedrosa C, García B. Guía clínica de Celulitis [Internet]. Fisterra.com. 2018 [cited 30 April 2020]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/celulitis>.
3. López M, García M, Corredoira J, Rabuñal R. Guía clínica de Endocarditis infecciosa [Internet]. Fisterra.com. 2017 [cited 30 April 2020]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/endocarditis-infecciosa>.
4. Poulakou G, Renieris G, Sabrakos L, Zarkotou O, Themeli-Digalaki K, Perivolioti E, et al. Daptomycin as adjunctive treatment for experimental

- infection by *Acinetobacter baumannii* with resistance to colistin. *J Antimicrob Agents*. 2019; 53(2): 190-194.
5. Chuang Y, Lin H, Chen P, Lin C, Wang J, Chen Y, et al. Effect of Daptomycin Dose on the Outcome of Vancomycin-Resistant, Daptomycin-Susceptible *Enterococcus faecium* Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 64(8): 1026-1034.
6. Namikawa H, Yamada K, Shibata W, Fujimoto H, Takizawa E, Niki M, et al. Clinical Characteristics and Low Susceptibility to Daptomycin in *Enterococcus faecium* Bacteremia. *Tohoku J Exp Med*. 2017; 243(3): 211-218.
7. Kajihara T, Nakamura S, Iwanaga N, Oshima K, Hirano K, Miyazaki T, et al. Comparative efficacies of daptomycin, vancomycin, and linezolid in experimental enterococcal peritonitis. *J Infect Chemother*. 2016; 23(7): 498-501.
8. Borde JP, Nussbaum S, Hauser S, Hehn P, Hübner J, Sitaru G, et al. Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting daptomycin use in orthopaedic surgery: a cost-benefit analysis from the hospital perspective. *Infection*. 2016; 44(3): 301-307.
9. Chang Y, Lee MS, Lee C, Lin P, Kuo F. Daptomycin treatment in patients with resistant staphylococcal periprosthetic joint infection. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 736-748.
10. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(1): 1-11.
11. Hagiya H, Sugawara Y, Kimura K, Hamaguchi S, Nishi I, Hayashi M, et al. Emergence of daptomycin non-susceptible coagulase-negative *Staphylococci* in patients with cardiovascular device infections: Two cases report investigated by whole genome analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(49).
12. Gómez, C, García, M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Medicina clínica*. 2016; 147(10): 461-464.
13. Lin S, Ho M, Liu J, Liu Y, Yeh H, Hsieh T, et al. Successful salvage of peritoneal catheter in unresolved methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* peritonitis by combination treatment with daptomycin and rifampin. *Blood Purif*. 2011; 32(4): 249-252.
14. García-López L, Luis F, José M, Criado-Illana MT, Gómez-Sayago L, Heras-Benito M. Intraperitoneal administration of daptomycin in recurrent peritonitis with suspected biofilm. *Nefrología*. 2012; 32(2): 139-142.
15. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016; 63(4): 1299-1309.
16. Sader HS, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Daptomycin activity against uncommonly isolated streptococcal and other gram-positive species groups. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(12): 6378-6380.
17. Streit JM, Steenbergen JN, Thorne GM, Alder J, Jones RN. Daptomycin tested against 915 bloodstream isolates of viridans group streptococci (eight species) and *Streptococcus bovis*. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55(4): 574-578.
18. García C, Pericas JM, del Río A, Castañeda X, Vila-Farrés X, Armero Y, et al. Early in vitro and in vivo development of high-level daptomycin resistance is common in mitis group streptococci after exposure to daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(5): 2319-2325.
19. Randall CP, Mariner KR, Chopra I, O'Neill AJ. The target of daptomycin is absent from *Escherichia coli* and other gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(1): 637-639.
20. Kuo F, Yen S, Peng K, Wang J, Lee MS. Methicillin-resistant *Staphylococcal* periprosthetic joint infections can be effectively controlled by systemic and local daptomycin. *BMC Infect Dis*. 2015; 16(1): 48.
21. Telles JP, Cieslinski J, Tuon FF. Daptomycin to bone and joint infections and prosthesis joint infections: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2019; 23(3): 191-196.
22. Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with documented gram-positive septic arthritis. *Ann Pharmacother* 2008; 42(2): 213-217.
23. Gyamliani G, Potukuchi PK, Thomas F, Akbilgic O, Soohoo M, Streja E, et al. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in a Large Veteran Population. *Am J Nephrol*. 2019; 49(2): 133-142.
24. Soraluca A, Asin-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Maynar J, Carcelero E, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52(2): 158-165.