

# Efectos adversos e interacciones de los nuevos antibióticos activos frente a cocos grampositivos

José Ramón Azanza, Emilio García-Quetglas y Belén Sádaba

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Linezolid, tigeciclina, daptomicina y dalvabancina son nuevos antibacterianos con un perfil peculiar de efectos adversos (EA) y en algunos casos de interacciones. El primero de los citados destaca por la excelente tolerancia en tratamientos de corta duración, mientras que su utilización resulta más problemática cuando la duración se prolonga en el tiempo y parece que las 4 semanas pueden ser la barrera que marque, de algún modo, las diferencias. En cualquier caso, ninguno de los EA más problemáticos (neuritis, alteraciones de la médula ósea y acidosis láctica) parece presentarse bruscamente, por lo que la vigilancia de la presencia de síntomas precoces y/o alteraciones en el hemograma se convierte en relevante en este caso. En referencia a las interacciones, la peculiaridad parece ubicarse en su ligera capacidad de producir cierto efecto IMAO que conlleva un potencial de suma de efectos serotoninérgicos al asociarse con antidepresivos que elevan la actividad de este mismo neurotransmisor. De nuevo la precaución de reducir la dosis del antidepresivo y la de vigilar la presencia de síntomas precoces (digestivos, musculares y neurológicos) se convierte en la estrategia más acertada.

Tigeciclina muestra un perfil conocido porque lo comparte en su práctica totalidad con el de las tetraciclinas; las precauciones y las contraindicaciones de éstas se repiten en el caso de tigeciclina que, además, destaca por su potencial para producir náuseas y vómitos. Aparentemente parecen frecuentes, aunque el fármaco se administre cada 12 h. La no asociación de estos efectos con concentraciones plasmáticas altas facilitaría su uso en una dosis única diaria más elevada que la actual, lo que además supondría conseguir concentraciones plasmáticas superiores. Daptomicina también presenta un perfil peculiar: la elevación en sangre de las enzimas musculares y, concretamente, de las cifras de creatinina, que parecen relacionarse muy directamente con la acumulación del fármaco en el músculo, por lo que resultan muy poco frecuentes si el intervalo de administración evita la mencionada acumulación. El uso de dosis adecuadas, pero en única administración diaria ajustada si hay disfunción renal, parece que es la solución definitiva de este problema, siempre que se tenga la precaución de vigilar

posibles signos de miopatía, especialmente si el paciente está siendo tratado con otros fármacos que puedan producir este mismo problema.

Es todavía muy pronto para terminar de definir el perfil real de EA de dalvabancina, ya que la información de los ensayos clínicos es todavía escasa, pero aparentemente se trata de un fármaco con buen perfil de tolerancia.

**Palabras clave:** Antibióticos. Cocos grampositivos. Efectos adversos. Interacciones.

Adverse effects and interactions of the new antibiotics active against Gram-positive cocci

Linezolid, tigecycline, daptomycin and dalvabancin are new antibacterial agents with a peculiar adverse event and, in some cases, interactions profile. Linezolid is notable for its excellent tolerance in short-lasting treatments; however the use of this drug for more than 4 weeks seems to be more problematic. None of the most problematic adverse events (neuritis, bone marrow alterations and lactic acidosis) seem to be of brusque onset and consequently close monitoring for the presence of early symptoms and/or hemogram abnormalities is important. The peculiarity of interactions with linezolid seems to lie in this drug's relatively weak monoamine oxidase inhibitor (MAOI) effect, which may enhance serotoninergic effects when combined with antidepressants, increasing the activity of serotonin. The most appropriate strategy is to reduce the dose of the antidepressant and remain vigilant for the presence of early symptoms (gastrointestinal, muscular neurological). Tigecycline has a well-known profile because it is shared by almost all tetracyclines and the precautions and contraindications of these drugs are repeated in the case of tigecycline which, moreover, is notable for its potential to produce nausea and vomiting. These adverse effects seem to be frequent, even when the drug is administered every 12 hours. The fact that these effects do not seem to be associated with high plasma concentrations would facilitate use of this drug in a higher single daily dose than that currently used, which would also achieve higher plasma concentrations. Daptomycin also has a peculiar profile, consisting of elevation in blood of muscular enzymes and specifically of CPK counts, which seem to be

Correspondencia: Dr. J.R. Azanza.  
Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra.  
Avda. Pío XII s/n. 31008 Pamplona. España.  
E-mail: jrazanza@unav.es

directly related to accumulation of the drug in muscle; consequently these effects are infrequent if the interval of administration avoids this accumulation. The use of appropriate doses, but in an adjusted single daily dose if there is renal dysfunction, seems to be the definitive solution to this problem, as long as possible signs of myopathy are monitored, especially if the patient is also under treatment with other drugs that could produce the same problem. It is still too soon to define the definitive adverse event profile of dalbavancin, since data from clinical trials is scarce; however, the drug seems to be well tolerated.

**Key words:** Antibiotics. Gram-positive cocci. Adverse effects. Interactions.

## Introducción

Afortunadamente, el gran grupo de los fármacos que presentan actividad antimicrobiana ha visto aumentar el número de sus componentes con la comercialización, en los últimos 4 años, de al menos 3 nuevas moléculas: linezolid, tigeciclina y daptomicina. Se da la circunstancia de que estos nuevos fármacos presentan, como denominador común, actividad frente a las bacterias grampositivas, incluidas especies y cepas que causan problemas por su resistencia a otros antibióticos. Además, se encuentran en diferentes fases de investigación clínica nuevos antibióticos cuyo perfil de actividad in vitro se dirige precisamente frente a estos microorganismos. Entre ellos destaca, por encontrarse en la fase más avanzada de desarrollo y, por consiguiente, próximo a su comercialización, un nuevo glucolipopéptido, dalbavancina, del que disponemos de una primera información sobre la experiencia clínica acumulada en la fase de investigación clínica.

Revisar los aspectos farmacológicos y clínicos de los nuevos fármacos resulta siempre una tarea atractiva, ya que permite a priori poner al servicio del lector un instrumento inmejorable para su aprendizaje. Entre estos

aspectos, revisar de forma recopilatoria los efectos adversos (EA) y las interacciones tiene gran importancia. Lamentablemente, los conocimientos sobre los efectos adversos e incluso los de las interacciones de los fármacos nuevos adolecen de un problema fundamental: han sido obtenidos desde ensayos clínicos en los que hay criterios de selección de pacientes muy rígidos y unas condiciones de uso del fármaco tremendamente controladas. Además, el reducido tamaño de la muestra en la que se ha evaluado el fármaco durante la fase de desarrollo clínico puede no permitir detectar efectos adversos incluso graves, que se presenten con una incidencia reducida. Estas circunstancias implican que no pueda garantizarse que el perfil descrito hoy no se vea modificado por la experiencia clínica que se va acumulando conforme se utilizan, en condiciones no experimentales, los fármacos de referencia.

Pasaremos a continuación a describir los EA y las interacciones relevantes de los fármacos mencionados.

## Linezolid

Linezolid pertenece a una nueva familia de antibacterianos, oxazolidinonas, y por consiguiente, presenta una estructura química diferente de la de los restantes antibacterianos, lo que justifica que sus EA e interacciones resulten distintas de las producidas por cualquier otro grupo de antibacterianos.

### Efectos adversos

La incidencia de EA descrita durante la fase de investigación clínica fue del 22%. Los EA comunicados con mayor frecuencia fueron: cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, con una incidencia comprendida entre el 1-5%. Estos EA fueron los que obligaron a suspender el tratamiento con mayor frecuencia, situación que se produjo en un 3% de los pacientes tratados.

En la tabla 1 se describen los EA que figuran en la ficha técnica de linezolid, mientras que en la tabla 2<sup>1-3</sup> se ha incluido una revisión de los resultados sobre los EA descritos en los ensayos clínicos controlados realizados con linezo-

TABLA 1. Reacciones adversas asociadas a linezolid con una frecuencia superior al 0,1%

Generales	Cefalea, candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infección fúngica Dolor abdominal localizado o generalizado, escalofríos, fatiga, fiebre, dolor localizado en el lugar de la perfusión, flebitis o tromboflebitis
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia
Órganos de los sentidos	Alteración del gusto (gusto metálico), visión borrosa, tinnitus
Trastornos cardiovasculares	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, boca seca, dispepsia, gastritis, glositis, polidipsia, heces blandas, pancreatitis, estomatitis, cambios de color o trastorno de la lengua
Trastornos dermatológicos	Dermatitis, diaforesis, prurito, erupción, urticaria
Trastornos urogenitales	Alteraciones vulvovaginales, poliuria, vaginitis
Bioquímica	Aumento de AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina, BUN, creatinina, lipasa, amilasa o glucemia no basal Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato. Aumento de bilirrubina total, creatinina, sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o disminución de cloruro
Hematológicos	Neutrofilia o eosinofilia, disminución de hemoglobina, hematocrito o eritrocitos, aumento o disminución de plaquetas o leucocitos, aumento de los reticulocitos. Neutropenia

TABLA 2. Incidencia de reacciones adversas observadas con linezolid y otros antimicrobianos en estudios comparativos

Efecto Adverso	Linezolid (n = 203)	Vancomicina (n = 193)	Linezolid (n = 400)	Oxacilina- dicloxacilina (n = 419)	Linezolid (n = 2.046)	Antimicrobiano comparativo* (n = 2.001)
Diarrea	9 (4,4)	5 (2,6)	11 (2,8)	12 (2,9)	89 (4,3)	65 (3,2)
Náuseas			23 (5,8)	24 (5,7)	69 (3,4)	46 (2,3)
Cefalea			22 (5,5)	16 (3,8)	44 (2,2)	27 (1,3)
Vómitos			13 (3,3)	8 (1,9)	23 (1,1)	8 (0,4)
Disgeusia					24 (1,2)	14 (0,7)
Moniliasis					24 (1,2)	13 (0,6)
Alteración pruebas función hepática	2 (1)	3 (1,6)			21 (1)	7 (0,3)
Hipertensión			12 (3)	1 (0,2)		
Dolor localizado			11 (2,8)	3 (0,7)		
Dispepsia			10 (2,5)	7 (1,7)		
Insomnio			10 (2,5)	9 (2,1)		
Mareo			9 (2,3)	3 (0,7)		
Dolor abdominal			8 (2)	5 (1,2)		
Resfriado			7 (1,8)	13 (3,1)		
Prurito			6 (1,5)	9 (2,1)		
Fiebre			5 (1,3)	11 (2,6)		
Exantema	0 (0)	3 (1,6)				

\*Vancomicina, cefpodoxima, ceftriaxona/cefepodoxima, oxacilina/dicloxacilina, claritromicina. Los valores expresan el número (porcentaje). Tomada de Rubinstein et al<sup>1,3</sup> y Stevens et al<sup>2</sup>.

lid. La información contenida en ambas permite comprobar el perfil de tolerancia de este fármaco.

Algunos de los efectos adversos peculiares relacionados con linezolid son los localizados sobre las células sanguíneas en forma de neutrofilia, eosinofilia, ligera reducción de la hemoglobina, del hematocrito y del recuento de hematíes, así como variaciones en la cifra de plaquetas y leucocitos, con una incidencia en los ensayos clínicos muy reducida, entre 0,1 y 1% en la caso de la neutropenia.

Se han realizado esfuerzos por detallar la experiencia en la comunicación de EA hematológicos de linezolid en un sistema de farmacovigilancia<sup>4</sup>. En éste, y con una estimación de 55.000 pacientes tratados, se han recogido 72 pacientes que presentaban algún tipo de trastorno hematológico. De ellos, 32 presentaban trombocitopenia, 19 anemia, 13 pancitopenia y 2 leucopenia, y alteraciones en más de 2 series en 5 pacientes. Quince de los pacientes que presentaron trombocitopenia fueron clasificados como graves al requerir tratamiento médico, 6 eran diabéticos. La mediana de tiempo hasta la aparición de la trombocitopenia fue de 17 días, con una media de 31,7 días (intervalo, 2-180). Únicamente en 2 pacientes la trombocitopenia se presentó durante la primera semana de tratamiento, mientras que en 4 se presentó durante la segunda semana y en el resto, entre la tercera y la sexta semanas de tratamiento. Cuatro pacientes presentaban trombocitopenia de forma previa. Tras la suspensión de linezolid, la cifra de plaquetas se normalizó en 9 pacientes. Dos pacientes presentaron episodios de hemorragia gastrointestinal y suprarrenal, aunque con cifras de plaquetas de 100-150  $\times 10^3/\mu\text{l}$ .

Se observó anemia en 19 pacientes, y en 12 de ellos se clasificó como grave. El descenso de la cifra de hemoglobina se cuantificó entre 7-90 días una vez iniciado el tratamiento, detectándose en 5 pacientes tras haber cumplido la sexta semana de administración. Exceptuando 2 pa-

cientes, el valor de la hemoglobina se normalizó tras la interrupción del tratamiento.

Se estudió a 13 pacientes que había presentado pancitopenia, que fue definida como grave en 12 de ellos. Este cuadro se presentó entre los 7-90 días de tratamiento, aunque en 2 pacientes se habían superado las 3 semanas de tratamiento. En 8 de los pacientes en los que se estudió el desenlace, éste fue satisfactorio en 5, uno falleció y en otros 2 casos la pancitopenia no se resolvió.

Cinco pacientes que recibieron linezolid durante 24-60 días como tratamiento de infecciones graves presentaron bicitopenia. En 2 pacientes se evidenciaron anemia y neutropenia, en otros 2 anemia y trombocitopenia y en otro, trombocitopenia y neutropenia. Todos los pacientes se encontraban o habían estado previamente en tratamiento con otros antimicrobianos que pueden inducir mielosupresión, como vancomicina y ciprofloxacino. En los 5 pacientes la suspensión de linezolid cursó con la normalización del trastorno.

A pesar de estos datos, en un estudio con un diseño controlado se observó que la tolerancia hematológica de linezolid en referencia a la de vancomicina, en pacientes que presentaban fiebre y neutropenia por diferentes trastornos hematológicos, fue similar<sup>5</sup>.

La incidencia de efectos adversos digestivos y hematológicos es superior en pacientes con osteomielitis, en los cuales suele administrarse un tratamiento más prolongado. En este sentido, de 89 pacientes con osteomielitis tratados con linezolid en uso compasivo durante una media de 52,3 días, 34 (38,3%) presentaron efectos adversos y en 20 (22,5%) fue preciso retirar el fármaco<sup>6</sup>. Por otro lado, en otro estudio sobre osteomielitis en el que se utilizó linezolid durante una media de 15,9 semanas, la incidencia de anemia fue del 28,9% (13/45)<sup>7</sup>. Además, la experiencia de un grupo español (datos no publicados) en 23 pacientes con osteomielitis tratados con linezolid durante un prome-

dio de 12,3 semanas apoya la elevada incidencia de anemia y los efectos secundarios gastrointestinales, ya que en el 43,5% (10/23) fue preciso retirar el fármaco; en 6/10 por anemia, en 6/10 por efectos secundarios digestivos, en 2 por acidosis láctica y en uno por neuritis óptica<sup>8</sup>. En otro estudio realizado también por autores de nuestro país se describió trombocitopenia o anemia en el 4,7 y 5,8% de los pacientes tratados con este fármaco durante una media de 47 y 60 días por presentar infección aguda o crónica, respectivamente, asociada con prótesis. Los factores que se han asociado a una mayor incidencia de EA son la edad avanzada, la diabetes, la insuficiencia renal y unos valores bajos previos de hemoglobina<sup>9</sup>.

En relación con estos hallazgos, la ficha técnica de linezolid señala que es recomendable la realización de un hemograma semanal, especialmente importante cuando el tratamiento se prolonga durante más de 10-14 días, el paciente presenta insuficiencia renal o si con carácter previo al tratamiento con linezolid presentaba anemia, granulocitopenia o trombocitopenia, situaciones en las que el riesgo de presentar alteraciones de la médula ósea parece ser mas elevado<sup>10-12</sup>. Aunque se ha señalado que el uso asociado de piridoxina podría ser capaz de reducir la incidencia de este tipo de procesos, una reciente publicación parece desmentirlo<sup>13</sup>.

Otros aspectos que deben ser considerados incluyen la necesidad de utilizar linezolid, con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, y valorar detenidamente la relación beneficio/riesgo.

Al igual que con otros antibacterianos, se han notificado casos de colitis pseudomembranosa. No se han realizado ensayos clínicos con el fin de evaluar los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal. Sin embargo, la utilización de antibióticos puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente un 3% de los pacientes que recibieron linezolid en las dosis recomendadas durante la fase de investigación clínica presentó candidiasis asociada con el tratamiento. En los casos de sobreinfección durante el tratamiento deben adoptarse las medidas terapéuticas adecuadas.

La seguridad de linezolid no ha sido establecida cuando el antimicrobiano se administra durante más de 28 días. Se ha comunicado la aparición de neuropatía en algunos pacientes tratados con linezolid con una duración que excedió con mucho este intervalo de tiempo<sup>14-18</sup>. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes linezolid fue utilizado en otras indicaciones distintas de las aprobadas («uso compasivo»), recibían otras medicaciones concomitantes que pudieron contribuir a desarrollar neuropatía y presentaban otros procesos comórbidos, diabetes y enolismo, que habitualmente se asocian con neuropatía.

De manera reciente, el tratamiento de larga duración con linezolid se ha asociado con cuadros ocasionales de neuritis óptica<sup>15-18</sup> y acidosis láctica<sup>19-23</sup>. Por ello, parece recomendable, únicamente en pacientes en tratamiento prolongado, vigilar la posible presencia de síntomas oculares y de los que permiten sospechar la presencia de acidosis láctica: mal estado general, vómitos, taquicardia.

### Interacciones

Linezolid se elimina del organismo a través de 2 sistemas. Un 30% es excretado inalterado por la orina, mientras que casi un 65% se transforma en metabolitos inacti-

vos. Este metabolismo no está vinculado con el citocromo P450 (CYP450), lo que excluye la eventualidad de que linezolid sea objeto o sujeto de interacción por la modificación de la actividad de las isoenzimas de este sistema. Por consiguiente, y bajo este punto de vista, no hay riesgo alguno al asociar linezolid con cualquiera de los sustratos, inhibidores o inductores de este sistema enzimático.

Linezolid es un inhibidor reversible y ligero de la monoaminooxidasa. Estudios realizados durante la investigación clínica en voluntarios sanos mostraron que la administración simultánea de linezolid con seudoefedrina o hidrocloreto de fenilpropanolamina produce incrementos medios de la presión arterial sistólica de 30-40 mmHg, en comparación con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14-18 mmHg que producen la seudoefedrina o la fenilpropanolamina solas, y los 8-11 mmHg que produce el placebo<sup>24</sup>. No se han realizado estudios de similares características en pacientes hipertensos.

Se ha estudiado la interacción entre linezolid y dextrometorfano mediante la administración de 2 dosis de 20 mg de dextrometorfano, en un intervalo de 4 h, con o sin linezolid. En los voluntarios sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano no se observaron síntomas del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, hiperpirexia)<sup>24</sup>.

No se objetivó una respuesta presora significativa en los voluntarios que recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Este hecho indica que únicamente es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas con alto contenido en tiramina, por ejemplo, queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada, como la salsa de soja.

En relación con esta característica, linezolid no debe utilizarse en pacientes en tratamiento con fármacos que inhiban la monoaminooxidasa A o B, como fenelzina, isocarboxazida, selegilina y moclobemida; asimismo, debe evitarse en las 2 semanas siguientes a la suspensión de estos medicamentos. A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un control exhaustivo de la presión arterial, no debe administrarse linezolid a pacientes que presenten alguna de las siguientes enfermedades de base: hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoafectivas o estado confusional agudo, o que se encuentren en tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas de receptores 5-HT<sub>1</sub> (triptanes), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluidos los broncodilatadores adrenérgicos, la seudoefedrina y la fenilpropanolamina), vasopresores (epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.

El efecto IMAO de linezolid puede ser el origen de los síndromes serotoninérgicos descritos al asociar este fármaco con otros que producen elevación de la serotonina, especialmente, los inhibidores de la recaptación de serotonina<sup>25-33</sup>.

### Tigeciclina

En general, es un fármaco bien tolerado con un perfil de efectos adversos que recuerda al de las tetraciclinas. Debe

considerarse que las glicilciclina, familia a la que pertenece tigeciclina, presentan una estructura química central semejante a la de algunas tetraciclinas, concretamente en el caso de tigeciclina a minociclina.

### Efectos adversos

Durante la fase de investigación clínica, la incidencia de EA posiblemente relacionados con el fármaco fue del 41%, aunque sólo fue necesario suspender el tratamiento con este fármaco en el 5% de los pacientes tratados. Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron las náuseas, que estuvieron presentes en el 20% de los pacientes, y los vómitos con una cifra ligeramente inferior, un 14%. Este tipo de efectos localizados en el aparato digestivo se presentó de forma precoz en los primeros 2 días de tratamiento, la intensidad fue leve-moderada y remitió al suspender el tratamiento.

En varios de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo del fármaco se ha comprobado la presencia de diferencias, que alcanzaban significación estadística, en la incidencia de náuseas y vómitos, y que fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con tigeciclina<sup>34-36</sup>. En uno de estos estudios, en el que se comparaba la eficacia de tigeciclina (274 pacientes) con la de vancomicina y aztreonam (269 pacientes) en el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos, la incidencia de efectos adversos localizados en el aparato digestivo fue superior entre los pacientes tratados con el primero de los fármacos (el 32,5 frente al 14,1%), con diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de náuseas y vómitos (el 25,2 frente al 5,2% y el 12 frente al 2,2 %, respectivamente)<sup>34</sup>. Los resultados de otro ensayo clínico realizado con idénticos comparadores mostró de nuevo diferencias estadísticamente significativas con los siguientes resultados de incidencia de EA en los grupos tratados con tigeciclina (n = 292) o con vancomicina y aztreonam (n = 281): anorexia (el 4,1 frente al 0,7%), dispepsia (el 5,5 frente al 1,8%), náuseas (el 43,2 frente al 11%) y vómitos (el 26,7 frente al 5%)<sup>35</sup>. Por último, en un ensayo clínico en el que se compararon la eficacia y tolerancia de tigeciclina con la de imipenem en el tratamiento de la infección intraabdominal

también se objetivaron ligeras diferencias en la incidencia de náuseas (el 31 frente al 24,8%) y vómitos (el 25,7 frente al 19,4%)<sup>36</sup>.

La sospecha de que las náuseas y los vómitos podrían relacionarse con concentraciones plasmáticas elevadas puede haber sido el motivo por el que se decidiese desarrollar el fármaco administrándolo en intervalos de 12 h cuando la semivida de eliminación permitiría su administración en intervalos de 24 h<sup>37</sup>. La información que va acumulándose a una vez comercializado el medicamento parece tender a desmontar la sospecha, por lo que se están realizando ensayos clínicos utilizando dosis más elevadas en administración única diaria.

En la tabla 3 se describen los efectos adversos descritos en la ficha técnica de tigeciclina.

Por último, y en relación con la similitud estructural con minociclina, la ficha técnica aconseja actuar con precaución en la exposición solar, puesto que hay un riesgo potencial de fotosensibilidad. Debe evitarse el uso en niños por el riesgo potencial de alteración ósea y/o dentaria, y por idénticos motivos, en mujeres gestantes. Existe riesgo de *pseudotumor cerebri*, pancreatitis, aumento de nitrógeno ureico en sangre, acidosis e hipofosfatemia.

### Interacciones

Los estudios de interacciones no han demostrado la producción de alteraciones en la farmacocinética y la farmacodinamia de otros fármacos. Los estudios de combinación con amikacina, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacino, colimicina, imipenem, levofloxacino, piperacilina, rifampicina y vancomicina han demostrado que el efecto es, en general, indiferente, lo que tiende a minimizar la importancia de evitar la combinación de antibióticos bactericidas y bacteriostáticos<sup>38</sup>.

La administración concomitante de tigeciclina y warfarina (25 mg en dosis única, en voluntarios sanos) se asoció con una disminución del aclaramiento del 40% y del 23% de los isómeros R y S de este fármaco, y con un aumento, respectivamente, del 68 y el 29% del área bajo la curva (ABC) de cada uno de los enantiómeros. El mecanismo de esta interacción no ha sido aclarado. Los datos

TABLA 3. Efectos adversos de la tigeciclina descritos en la ficha técnica

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	Frecuentes
	Prolongación del tiempo de protrombina	Frecuentes
	Aumento del INR	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoproteïnemia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso central	Mareos	Frecuentes
Trastornos vasculares	Flebitis	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos y diarrea	Muy frecuentes
	Dolor abdominal, dispepsia, anorexia	Frecuentes
	Pancreatitis aguda	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la aspartato-amino-transferasa y de la alanina-amino-transferasa	Frecuentes
	Aumento de la bilirrubina	Frecuentes
Trastornos de piel	Prurito y exantema	Frecuentes
Trastornos generales	Cefalea	Frecuentes
Alteraciones de lugar de administración	Reacción, inflamación, dolor, edema y flebitis en el lugar de administración	Poco frecuentes

disponibles indican que esta interacción puede dar lugar a cambios significativos del INR, por lo que se recomienda realizar un seguimiento estrecho de las pruebas de coagulación en pacientes tratados con warfarina y tigeclina.

## Daptomicina

La incidencia de reacciones adversas durante la investigación clínica relacionadas posible o probablemente con el fármaco se situó en el 20%, sin diferencias frente al grupo control (19%). Fue necesario suspender el tratamiento debido a las reacciones adversas en el 5% de los pacientes tratados con daptomicina.

### Efectos adversos

Los EA que se presentaron con mayor frecuencia (tabla 4) fueron cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor muscular, infección fúngica, exantema y reacción en el lugar de la inyección, aumento de las cifras sanguíneas de creatinina (CK), las transaminasas y la fosfatasa alcalina.

En un ensayo clínico en el que se comparaban la eficacia y la tolerancia de daptomicina (n = 534) con la de vancomicina o cloxacilina (n = 558) en el tratamiento de infección de la piel y las partes blandas se describió la misma incidencia de suspensión de tratamiento por EA en cada uno de los grupos (2,8%). La incidencia de elevación de las cifras de CK en sangre entre los tratados con daptomicina fue del 2,1%, frente al 1,4% observado en el grupo control<sup>39</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico comparativo de la eficacia y la tolerancia de daptomicina con la de vancomicina o con una penicilina resistente a penicilasa más gentamicina, en el tratamiento de la endocarditis<sup>40</sup>. En el estudio de la tolerabilidad se observaron diferencias con significación estadística en la incidencia de nefrotoxicidad: un 11% entre los tratados

con daptomicina y un 26,3% entre los tratados con la combinación.

Considerando los efectos señalados puede concluirse que daptomicina es un fármaco bien tolerado pero con un perfil de toxicidad peculiar en el que destaca la posibilidad de producir alteraciones musculares. De hecho, se ha observado un incremento de las concentraciones plasmáticas de la CK y su enzima MM, asociado con dolor muscular y/o debilidad, con casos puntuales de miositis, mioglobinemia y excepcionalmente, rhabdomiólisis, en pacientes tratados con este fármaco<sup>41,42</sup>. Durante los estudios clínicos se produjeron aumentos de la CK en plasma, 5 veces por encima del valor normal, sin síntomas musculares, en un 1,6% de los pacientes tratados con daptomicina frente al 0,6% de los tratados con el fármaco control.

Este cuadro parece que se relaciona con la consecución de concentraciones plasmáticas elevadas de daptomicina previamente a la administración de una nueva dosis. En un interesante estudio realizado en perros pudo comprobarse que la administración de dosis diarias totales similares, pero en administración única diaria o dividida en 2 o 3 administraciones, cursaba con una incidencia de alteraciones musculares, valoradas por biopsia y por elevación de CK, muy distintas, y que la dosis única diaria era mucho mejor tolerada<sup>43</sup>.

Recientemente se ha descrito el resumen de un estudio realizado en 120 pacientes a los que se administraron 6 mg/kg de daptomicina, en el que se comprobó que la incidencia de elevación de la CK era muy superior y estadísticamente significativa entre los paciente que presentaban una concentración previa a una dosis (C<sub>min</sub>) superior a 25,7 mg/l<sup>44</sup>.

Estos son los motivos por lo que se recomienda utilizar la dosis del fármaco cada 24 h, evitando expresamente la administración en intervalos más cortos e incluso se está evaluando la posibilidad del uso de este fármaco en dosis más elevadas que las inicialmente propuestas de 4 mg/kg<sup>45</sup>.

TABLA 4. Efectos adversos de la daptomicina descritos en la ficha técnica

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia y anemia	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia e hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psíquicos	Ansiedad e insomnio	Poco frecuentes
Trastornos del SNC	Cefalea	Frecuentes
	Mareos, parestesia y trastornos del gusto	Poco frecuentes
Alteraciones cardíacas	Taquicardia supraventricular, extrasistolia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión, hipotensión	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos y diarrea	Frecuentes
	Estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, glositis	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Ictericia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Frecuentes
	Prurito y urticaria	Poco frecuentes
Alteraciones musculares esqueléticas del tejido conjuntivo	Miositis, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia y rhabdomiólisis	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Vaginitis	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección	Frecuentes
	Fiebre, debilidad, fatiga y dolor generalizado	Poco frecuentes
Alteraciones de las exploraciones complementarias	Alteraciones de las pruebas de función hepática	Frecuentes
	Desequilibrio electrolítico, elevación de la creatinina en suero, elevación de la mioglobina	Poco frecuentes

SNC: sistema nervioso central.

De hecho, en Estados Unidos se ha aprobado la administración en dosis de 6 mg/kg para el tratamiento de endocarditis.

Es especialmente importante el ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia renal, en los que se recomienda utilizar el fármaco cada 48 h. Asimismo, y aunque no se han descrito interacciones, parece importante evitar el uso asociado con otros fármacos que puedan producir miopatía, por ejemplo, las estatinas, los fibratos o la ciclosporina. De una forma general se recomienda vigilar cada semana las concentraciones de CK en sangre y cada 2 días en los pacientes que desarrollen dolor muscular no explicado. La daptomicina debe suspenderse si el valor de la CK supera en 5 veces el valor normal.

De manera excepcional, se ha descrito a pacientes que presentan neuropatía periférica, en los cuales debe suspenderse la administración del fármaco en cuanto se sospechan los primeros síntomas.

Aunque sólo excepcionalmente estaría justificado el empleo de daptomicina en infecciones respiratorias<sup>46</sup>, hace poco se ha descrito un caso bien documentado de neumonía eosinofílica por daptomicina que requirió intubación mecánica<sup>47</sup>.

### Interacciones

Daptomicina no es eliminada a través del metabolismo microsomal, por lo que no cabe esperar la aparición de interacciones por inducción e inhibición del metabolismo de otros fármacos. No obstante, tal y como se ha señalado, tanto la neuropatía periférica como, especialmente, la elevación de las cifras de CK en sangre pueden ser más frecuentes e importantes si la daptomicina se utiliza asociada con cualquier otro fármaco que produzca este tipo de efectos. Asimismo, y puesto que la acumulación de daptomicina parece que tiende a producir alteraciones de la función muscular y la daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, debe tenerse precaución en la administración simultánea con medicamentos que reduzcan la filtración renal, como pueden ser los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Por último, la asociación de daptomicina con otros antibióticos no ha generado efectos antagonísticos en ningún caso<sup>48</sup>.

### Dalbavancina

Es un nuevo glucolipopéptido de administración intravenosa muy activo, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) muy reducidas frente a cocos grampositivos multirresistentes, y cuya eficacia y seguridad se están evaluando de forma característica con la administración en 2 dosis, la segunda 7 días después de la primera, aprovechando lo prolongado de su semivida de eliminación<sup>49</sup>.

En la actualidad se encuentra en fase III de desarrollo, por lo que la información disponible sobre EA es escasa y, además, muestra una gran variabilidad. Así, mientras que en un estudio controlado con vancomicina en el tratamiento de infecciones asociadas con catéter venoso se comunicó una incidencia elevada en ambos grupos de diarrea, hipotensión, estreñimiento y fiebre<sup>50</sup>, en otro estudio en el que el grupo control recibió linezolid,

en un tamaño de muestra mucho mayor, la incidencia de estos efectos no superó el 3,5% y no resultó diferente de la observada entre los pacientes tratados con el comparador, en el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos<sup>51</sup>. En otro estudio controlado con el tratamiento estándar, también en infecciones de la piel y los tejidos blandos, se comunicó el abandono por efectos adversos en el grupo control del 13% de los pacientes, mientras que ninguno de los tratados con dalbavancina abandonó por este motivo<sup>52</sup>.

### Bibliografía

- Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2001;32:402-12.
- Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3408-13.
- Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, Smith LG, Oliphant TH, Cammarata S, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1824-31.
- Kuter DJ, Phil D, Tillotson GS. Hematologic effects of antimicrobials: focus on the oxazolidinone linezolid. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1010-3.
- Jaksic B, Martinelli G, Pérez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42:597-607.
- Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection*. 2004;32:8-14.
- Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Beltrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:798-802.
- Herruzo A, Pigrau C, Rodríguez D, Almirante B, Villar M, Pahissa A, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis. 26th Annual Meeting European Bone and Joint Infection Society, Corfu, Sept 2007.
- Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:353-6.
- Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai LJ, Wu KD, Hwang JJ, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis*. 2006;42:66-72.
- Grau S, Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Marín-Casino M, Álvarez-Lerma F. Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:440-1.
- Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, et al. No effect of pyridoxine on the incidence of myelosuppression during prolonged linezolid treatment. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e89-91.
- Lin YH, Wu VC, Tsai LJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:345-51.
- Javaheri M, Khurana RN, O'Hearn TM, Lai MM, Sadun AA. Linezolid-induced optic neuropathy: a mitochondrial disorder? *Br J Ophthalmol*. 2007;91:111-5.
- Azamfiri L, Copotiu SM, Branzaniuc K, Szederjesi J, Copotiu R, Berteanu C. Complete blindness after optic neuropathy induced by short-term linezolid treatment in a patient suffering from muscle dystrophy. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2007;16:402.
- Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology*. 2006;66:595-8.
- Kulkarni K, del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1664-5.
- Saijo T, Hayashi K, Yamada H, Wakakura M. Linezolid-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:1114-6.
- Apodaca AA, Rakita RM. Linezolid-induced lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2003;348:86-7.

20. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, Seneca S, Lovering A, van Haute LL, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1111-7.
21. Blazes DL, Decker CF. Symptomatic hyperlactataemia precipitated by the addition of tetracycline to combination antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis.* 2006;4:249-52.
22. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson RP Jr, Arno JN, Schobert C, Bethel R, et al. Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? *Clin Infect Dis.* 2005;40:e113-6.
23. Kopterides P, Papadomichelakis E, Armaganidis A. Linezolid use associated with lactic acidosis. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:153-4.
24. Hendershot PE, Antal EJ, Welshman IR, Batts DH, Hopkins NK. Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorphan HBr. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:563-72.
25. Packer S, Berman SA. Serotonin syndrome precipitated by the monoamine oxidase inhibitor linezolid. *Am J Psychiatry* 2007;164: 346-7.
26. Steinberg M, Morin AK. Mild serotonin syndrome associated with concurrent linezolid and fluoxetine. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:59-62.
27. Strouse TB, Kerrihard TN, Forscher CA, Zakowski P. Serotonin syndrome precipitated by linezolid in a medically ill patient on duloxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:681-3.
28. Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006;26:269-76.
29. DeBellis RJ, Schaefer OP, Liguori M, Volturo GA. Linezolid-associated serotonin syndrome after concomitant treatment with citalopram and mirtazapine in a critically ill bone marrow transplant recipient. *J Intensive Care Med.* 2005;20:351-3.
30. Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Grau Cerrato S, Marín Casino M. Likely serotonergic syndrome from an interaction between amitriptyline, paroxetine, and linezolid. *Farm Hosp.* 2005;29:292-3.
31. Thomas CR, Rosenberg M, Blythe V, Meyer WJ 3rd. Serotonin syndrome and linezolid. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:790.
32. Jones SL, Athan E, O'Brien D. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:289-90.
33. Tahir N. Serotonin syndrome as a consequence of drug-resistant infections: an interaction between linezolid and citalopram. *J Am Med Dir Assoc.* 2004;5:111-3.
34. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Tigecycline 305 cSSSI Study Group. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4658-66.
35. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, Curcio D, Ellis-Grosse E, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis.* 2005;5:251-61.
36. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al; 301 Study Group. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis.* 2005;5:88.
37. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1221-9.
38. Petersen PJ, Labthavikul P, Jones CH, Bradford PA. In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:573-6.
39. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1673-81.
40. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-65.
41. Kazory A, Dibadj K, Weiner ID. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:578-9.
42. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e108-10.
43. Oleson FB Jr, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai JJ, Tally FP. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2948-53.
44. Bhavnani SM, Ambrose PG, Oleson FB, Drusano GL. Toxicodynamics of Daptomycin in patients with bacteremia and/or endocarditis. (A655). *San Francisco: 46th ICAAC; 2006.* p. 19.
45. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3245-9.
46. Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:13-20.
47. Hayes D, Anstead MI, Kuhn RJ. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. *J Infect.* 2007;5:e211-3.
48. Cilli F, Aydemir S, Tunger A. In vitro activity of daptomycin alone and in combination with various antimicrobials against Gram-positive cocci. *J Chemother.* 2006;18:27-32.
49. Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, Jabes D, Mosconi G, VanSaders C, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:940-5.
50. Raad I, Darouiche R, Vázquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2005;40:374-80.
51. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1407-15.
52. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T. Dalbavancin Skin and Soft-Tissue Infection Study Group. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1298-303.