



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Eficacia y seguridad de daptomicina en dosis elevadas ( $\geq 8$ mg/kg/día)

Jorge Parra-Ruiz<sup>a,\*</sup>, Alejandro Peña-Monje<sup>b</sup>, Cristina Tomás-Jiménez<sup>a,c</sup>, José Pomares-Mora<sup>d</sup> y José Hernández-Quero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de diciembre de 2010

Aceptado el 23 de febrero de 2011

On-line el 17 de abril de 2011

#### Palabras clave:

Daptomicina dosis altas

Eficacia

Seguridad

### R E S U M E N

**Introducción:** Se disponen de pocos datos acerca de la seguridad y eficacia de daptomicina en dosis elevadas ( $> 8$  mg/kg/día).

**Material y métodos:** Estudio ambispectivo de todos los pacientes que recibieron daptomicina  $\geq 8$  mg/kg/día y de los que se disponía de datos de eficacia y seguridad.

**Resultados:** Se incluyó a 69 pacientes, observándose curación o mejoría en 59 (85,5%). Seis pacientes (8,6%) presentaron elevación de CPK sin repercusión clínica en ningún caso.

**Conclusiones:** La eficacia de daptomicina en dosis  $\geq 8$  mg/kg/día es elevada sin que exista toxicidad clínica derivada de su empleo.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Efficacy and safety of high dose ( $\geq 8$ mg/kg/day) daptomycin

### A B S T R A C T

**Introduction:** There is a paucity of data regarding efficacy and safety of high dose ( $> 8$  mg/kg/day) daptomycin.

**Material and methods:** This ambispective study included all patients that received  $\geq 8$  mg/kg/day of daptomycin and had efficacy and safety data.

**Results:** Sixty-nine patients were included. Fifty-nine patients (85.5%) were recorded as having been cured or improved. Six patients (8.6%) had a raised CPK during follow-up with no clinical signs of myopathy in any of them.

**Conclusions:** High dose daptomycin shows good efficacy without concerns about toxicity.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

High dose daptomycin

Efficacy

Safety

### Introducción

La daptomicina es un lipopéptido cíclico con un efecto rápidamente bactericida dependiente de la concentración, que posee un potente efecto frente una amplia variedad de bacterias grampositivas. Su mecanismo de actuación, no completamente aclarado<sup>1</sup>, incluye la inserción en la pared celular bacteriana por un mecanismo dependiente de calcio, provocando una alteración del potencial eléctrico, pérdida de iones intracelulares, bloqueo de la síntesis de peptidoglicano e inhibición de la ARN-polimerasa, entre otros, produciendo una rápida muerte celular sin lisis bacteriana<sup>1,2</sup>.

En la actualidad la daptomicina está indicada en dosis de 4 y 6 mg/Kg/día para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas (IPPB) y para la bacteriemia y endocarditis infecciosa derecha por *Staphylococcus aureus*, si bien cada vez son más frecuentes las comunicaciones de pacientes tratados con dosis elevadas ( $\geq 8$  mg/kg/día), sin que se hayan comunicado un aumento de los efectos secundarios, principalmente de toxicidad muscular<sup>3,4</sup>.

El objetivo de este trabajo fue valorar la eficacia y seguridad de los pacientes tratados en nuestro hospital con dosis elevadas ( $\geq 8$  mg/kg/día).

### Pacientes y métodos

Estudio ambispectivo en el que se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años atendidos en el Hospital Universitario

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jordi@ugr.es (J. Parra-Ruiz).

San Cecilio, que habían recibido daptomicina en dosis elevadas ( $\geq 8$  mg/kg/día) durante al menos 7 días, y de los que se disponía de datos de eficacia y seguridad. El estudio incluyó una primera fase retrospectiva en la que se identificó a 49 pacientes, que comprendió desde enero de 2009 hasta marzo de 2010, y una prospectiva en la que se incluyó a 20 pacientes, que comprendió desde marzo a julio de 2010. Los pacientes fueron informados del empleo de dosis altas del fármaco para el tratamiento de su infección por considerar que eran más eficaces e igual de seguras.

Se recogieron los valores de CK los días basal (0), 7, 14, 21 y 28 días tras el inicio y a la finalización del tratamiento.

La valoración clínica de los efectos adversos y la eficacia del tratamiento se basaron en la opinión del médico que atendió al paciente de acuerdo con los datos recogidos en la historia clínica del paciente. Se definió toxicidad clínica como ausente o presente, de acuerdo con los criterios de los médicos responsables de la atención del paciente. Se definió toxicidad analítica de acuerdo con los criterios de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud, como el aumento de los valores de CK en cualquier momento del seguimiento por encima de 500 U/l (2,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]). Se definió eficacia como curación o mejoría de la infección y fracaso como ausencia de respuesta clínica y/o microbiológica. Finalmente, los pacientes con seguimiento clínico pero sin datos de eficacia se incluyeron en el análisis de seguridad, creando una variable, no evaluable, para el estudio de eficacia.

Alguno de los pacientes incluidos en la fase prospectiva tuvieron una determinación de la concentración mínima ( $C_{\min}$ ) de daptomicina en el día 7 de tratamiento para intentar relacionar la existencia de afectación muscular con una  $C_{\min} > 25$  mg/l de acuerdo con los datos recientemente publicados<sup>5</sup>. La concentración del fármaco se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, del inglés *High Performance Liquid Chromatography*), siguiendo las recomendaciones publicadas al respecto<sup>6</sup>.

El estudio estadístico se realizó utilizando el programa PASW Statistics versión 18.0. Se emplearon las pruebas de la chi cuadrado para la comparación de las variables cualitativas y de la t de Student para la comparación de medias. Se definió como significación estadística un valor de p inferior a 0,05.

## Resultados

Se incluyó a 69 pacientes, 44 varones (64%), con una edad media de 63,2 años (36-87), que recibieron una dosis media de daptomicina de 9,1 mg/kg/día (rango 8-11 mg/kg/día) durante una media de 16 días (rango 7-90 días). El peso medio de los pacientes fue de 73,4  $\pm$  6,1 Kg, presentando 3 pacientes una obesidad mórbida con IMC  $> 35$ . Las indicaciones más frecuentes para el empleo de daptomicina fueron bacteriemia (20/69, 29%) e infección osteoarticular (20/69, 29%), seguidas de infección de pie diabético (14/69, 20%), IPPB (11/69, 16%) y endocarditis infecciosa derecha (4/69, 6%). El tratamiento fue empírico en 15 pacientes, mientras que el resto de los pacientes recibieron daptomicina para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (27 pacientes), *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina (6 pacientes) y estafilococo coagulasa negativo resistente a metilicina (21 pacientes).

La eficacia global del tratamiento fue del 85,5% (59/69), siendo diferente en función de la indicación clínica para el tratamiento. Así, la eficacia fue superior en el caso del tratamiento de IPPB (8/8, 100%), bacteriemia (19/20, 95%) y endocarditis (4/4, 100%) que en el caso del tratamiento de infecciones de pie diabético (11/14, 78,5%) e infecciones osteoarticulares (17/20, 85%), aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Durante el seguimiento, 6 pacientes (8,6%) presentaron elevación de las cifras de CK, siendo la media de la CK en estos pacientes

**Tabla 1**

Características de los pacientes con aumento de CK y sin aumento de CK

Variable	Con elevación de CK n=6	Sin elevación de CK N=63	p
Edad	62,6 $\pm$ 25,4	64 $\pm$ 28	NS
Sexo (varón) (n [%])	4 $\pm$ 66	40 $\pm$ 63	NS
Duración DAP (días)	10,4 $\pm$ 4,2	10,1 $\pm$ 13,5	NS
Peso (kg)	74 $\pm$ 5,9	72,9 $\pm$ 6,3	NS
Dosis (mg/kg/día)	8,8 $\pm$ 0,6	9,3 $\pm$ 1,2	NS
CK basal	75 $\pm$ 47	81 $\pm$ 62	NS
Creatinina basal	0,74 $\pm$ 0,23	0,84 $\pm$ 0,34	NS

Datos expresados en media  $\pm$  desviación estándar salvo si se indica lo contrario.

de 634 U/l (rango 528-936 U/l). En ningún caso se asoció a toxicidad clínica ni fue necesaria la suspensión del tratamiento. Seis pacientes (8,6%) recibieron tratamiento concomitante con una estatina, sin encontrar una mayor incidencia de elevación de la CK en este grupo (1/6, 17% vs. 5/63, 8%,  $p = 0,423$ ). Las características de los pacientes con elevación de la CK y aquellos sin elevación se muestran en la tabla 1.

Finalmente, se realizó una determinación de la  $C_{\min}$  de daptomicina en el día 7 de tratamiento en 10 pacientes. De ellos, 3 habían presentado elevación de la CK. Dos (66%) mostraron unos valores de  $C_{\min} > 25$  mg/l, mientras que ninguno de los pacientes que no tuvieron elevación de la CK mostraron valores de  $C_{\min}$  para daptomicina  $> 25$  mg/l ( $p = 0,015$ ). No se encontró otro factor que se asociase con la aparición de toxicidad muscular bioquímica aparte de la  $C_{\min}$  de daptomicina en el día 7 de tratamiento.

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran una elevada eficacia del tratamiento con daptomicina en dosis  $\geq 8$  mg/kg/día en diferentes situaciones clínicas junto a una elevada seguridad, dado que en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento. Nuestros datos contribuyen a aumentar la información acerca de la seguridad del tratamiento con dosis elevadas de daptomicina, como los comunicados en pacientes sanos con dosis de hasta 12 mg/kg/día<sup>7</sup>.

Debemos señalar que 6 de los sujetos se encontraban recibiendo tratamiento concomitante con estatinas. A pesar de recomendarse una especial cautela en pacientes que reciben estatinas<sup>8</sup>, la única evidencia en publicada al respecto consiste en un único caso clínico<sup>9</sup>, lo que refuerza la ausencia de asociación entre estos dos fármacos que hemos encontrado en nuestro estudio.

Figuerola et al<sup>3</sup> describieron una posible una relación entre el aumento de CK y la obesidad. En nuestro estudio, 3 pacientes presentaban obesidad mórbida (IMC  $> 35$ ), sin que hayamos encontrado un aumento de la incidencia de elevación de CK. Es posible que la dosificación de daptomicina de acuerdo con el peso actual, como se hizo en ese estudio, en vez de acuerdo con el peso ideal como hicimos nosotros pueda explicar esta diferencia.

Finalmente, Bhavnani et al<sup>5</sup> evaluaron la incidencia de rabdomiolisis asociada a daptomicina y su relación con la exposición al fármaco. Los autores recogieron información farmacocinética sobre 106 pacientes que habían recibido daptomicina (6 mg/kg/día). La incidencia de aumento de CK fue del 5,56%, cifra inferior a la nuestra, si bien la definición de elevación de CK fue diferente. Bhavnani et al<sup>5</sup> la definieron como un aumento  $> 5$  veces el LSN, lo que explicaría las diferencias obtenidas. Del mismo modo, realizaron una determinación de la  $C_{\min}$  en los días 7 y 14, encontrando como predictor independiente de aparición de toxicidad la presencia de valores de  $C_{\min} > 24,5$  mg/l. Con posterioridad los autores realizaron una estimación mediante farmacocinética poblacional, prediciendo una tasa de elevación de CK y toxicidad muscular significativa del 3,73 y el 1,2%, respectivamente, para dosis de 4 mg/kg/día y del 19,5 y el 6,5%, respectivamente, para dosis de 12 mg/kg/día. Sin

embargo, nuestros resultados difieren de la predicción de Bhavnani et al<sup>5</sup>. Las dosis empleadas (media > 9,1 mg/kg) no se asociaron con la toxicidad clínica esperada (3,5-5,1%), aunque sí con elevación asintomática de la CK, pero inferior al rango esperado (10,7-15,3%).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones; debido a su diseño retrospectivo que incluyó diversos servicios del hospital, es posible que algunos pacientes con daptomicina no se hayan incluido, si bien es muy poco probable dado que se han usado los listados de dispensación de farmacia. Además, dado el enfoque de seguridad muscular, es posible que otros efectos adversos potencialmente relevantes no se hayan recogido en este trabajo, por lo que el concepto seguridad hace referencia a la ausencia de afectación muscular que, por otro lado, es actualmente el efecto adverso más seguido y comunicado. Por último, la valoración de los efectos adversos se ha realizado de acuerdo con el criterio del clínico que atendía al paciente, lo que limita la estandarización, si bien, por las características del uso del fármaco en nuestro hospital, el seguimiento del paciente se realizó por un número concreto de médicos infectólogos e intensivistas con criterios comunes.

En conclusión, los datos de nuestro trabajo avalan la seguridad y la eficacia del tratamiento con daptomicina en diferentes escenarios clínicos. La toxicidad muscular definida como elevación asintomática de la CK es inferior al 10%, sin que se asocie a toxicidad clínica en la mayoría de las ocasiones (ningún caso en nuestra serie). La existencia de una  $C_{\text{mín}} > 25 \text{ mg/l}$  se comporta como un predictor de toxicidad muscular, si bien, dada la ausencia de repercusión clínica y la posibilidad de monitorizar la CK de manera eficaz, su determinación habitual en la clínica no está justificada.

## Conflicto de intereses

Jorge Parra-Ruiz y José Hernández-Quero han recibido subvenciones y minutas por asesorías y exposiciones por parte de Novartis, Pfizer, MSD, Astellas.

## Bibliografía

1. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ, Chopra I. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1003–8.
2. Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinones, glycopeptides and cyclic lipopeptides. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:236–46.
3. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis.* 2009;49:177–80.
4. Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1455–64.
5. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1568–74.
6. Tobin CM, Darville JM, Lovering AM, Macgowan AP. An HPLC assay for daptomycin in serum. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1462–3.
7. 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 Ch.* 2006;50:3245–9.
8. Noakes TD, Kotzenberg G, McArthur PS, Dykman J. Elevated serum creatine kinase MB and creatine kinase BB-isoenzyme fractions after ultra-marathon running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1983;52:75–9.
9. Odero RO, Cleveland KO, Gelfand MS. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the co-administration of daptomycin and an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1299–300.