



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Tratamiento con daptomicina en el paciente anciano y con pluripatología

Jorge Parra-Ruiz y José Hernández-Quero*

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

RESUMEN

Palabras clave:

Daptomicina
Ancianos
Grampositivos
Bacteriemia
Endocarditis

Las infecciones por bacterias grampositivas tienen una gran morbimortalidad entre los pacientes ancianos y, en muchas ocasiones, suponen un verdadero reto para los profesionales que atienden a estos pacientes. A pesar de que este grupo poblacional concentra más del 50% de los pacientes que han recibido tratamiento con daptomicina tras su comercialización, hay muy pocos datos acerca de la eficacia y seguridad en ancianos. El análisis de los pacientes mayores de 65 años incluidos en los registros CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience), estudio multicéntrico, retrospectivo, diseñado para recoger datos clínicos poscomercialización de los pacientes que han recibido daptomicina, y de su versión europea, EUCORE, muestra unas tasas de eficacia y una seguridad comparables a las de los pacientes más jóvenes, por lo que la daptomicina siempre debe considerarse una opción en el tratamiento de las infecciones graves por grampositivos.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Safety and efficacy of daptomycin therapy in older adults with pluripathology

ABSTRACT

Keywords:

Daptomycin
Elderly
Gram-positive microorganisms
Bacteremia
Endocarditis

Serious Gram-positive bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality among older adults and can pose a significant challenge to clinicians. Although more than 50% of patients treated with daptomycin are > 65 years old, there are few data evaluating the efficacy and safety of daptomycin in this population. Analysis of data from patients > 65 years old included in the *Cubicin Outcomes Registry and Experience* (CORE), a multicenter, retrospective registry designed to collect post-marketing clinical data on patients who received daptomycin, and in its European version, the EUCORE, showed similar rates of efficacy and safety in this population to those in younger patients, suggesting that daptomycin is also a valuable option in older patients with serious Gram-positive infections.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento de las infecciones en los pacientes ancianos tiene, en ocasiones, enormes dificultades debido a múltiples factores. En primer lugar, los pacientes ancianos debutan con una presentación atípica de las infecciones, tienen problemas de comunicación y presentan numerosas enfermedades concomitantes que aumentan la dificultad para establecer el diagnóstico de infección en esta población. Esto se asocia habitualmente a un retraso en el inicio del tratamiento y, por tanto, a un peor pronóstico¹. Por otro lado, la disminución de las funciones vitales asociadas al envejecimiento condiciona una diferente respuesta a los tratamientos y la polifarmacia que ha-

bitualmente suelen recibir estos pacientes puede determinar importantes interacciones farmacológicas.

Un estudio reciente realizado en Estados Unidos en pacientes de edad superior a 60 años encontró que más del 70% de los encuestados tomaba más de 3 medicinas diferentes y una tercera parte más de 5². Estos datos son completamente superponibles a los que hay en España, en donde mediante un procedimiento similar (encuesta a 435 pacientes ancianos), Frutos et al³ encontraron que el consumo medio de fármacos era de 2,2 (rango: 0-9), con más del 20% de los ancianos tomando más de 4 fármacos.

El envejecimiento se asocia con cambios en la fisiología, que se traducen en una alteración de las propiedades farmacocinéticas de muchos fármacos, entre ellos los antibióticos. Son frecuentes alteraciones en la absorción de los antimicrobianos (aumento del pH gástrico, disminución del flujo sanguíneo gástrico e intestinal), en la distribución (aumento de la proporción de tejido adiposo, disminu-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jhquero@ugr.es (J. Hernández-Quero).

ción del contenido total de agua y de la concentración de albúmina), en el metabolismo (disminución de la actividad de las enzimas del citocromo P450, disminución del flujo gástrico) y en la eliminación por disminución del filtrado glomerular⁴.

Todos estos factores determinan que los ancianos, a pesar de ser una población que frecuentemente recibe antibióticos, se excluyan sistemáticamente de los ensayos clínicos. El resultado es que nuestros conocimientos acerca del comportamiento de los nuevos antibióticos en este grupo son muy limitados y provenientes, casi en exclusiva, de series cortas en los estudios poscomercialización.

Las infecciones por grampositivos son una causa importante de morbimortalidad entre los pacientes ancianos, que poseen una tasa de complicaciones y de mortalidad muy superior a la que presentan otros grupos de edad. Así, McClelland et al⁴, en su estudio que incluyó cerca de 400 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 90 años con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, encontraron que la mortalidad fue más de 2 veces superior en el grupo de pacientes de 66 a 90 años, comparada con la del grupo de edad entre 18 y 65 años (el 14,5 frente al 6,3%). Esta diferencia continuó siendo significativa tras ajustar por potenciales factores de confusión con una *odds ratio* (OR) > 2 (OR: 2,3; intervalo de confianza del 95%, 1,32-3,70). Más recientemente, Big y Malani⁵ comunicaron una tasa de mortalidad de la bacteriemia por *S. aureus* superior al 50% a los 6 meses en 66 pacientes de edad ≥ 80 años. De las 66 bacteriemias, 46 (61%) fueron producidas por *S. aureus* resistente a metilina (SARM). Esta elevada prevalencia de infección por cepas de SARM también ha sido comunicada por otros autores⁶, especialmente en los ancianos que han permanecido en centros de larga estancia, siendo una importante causa de mortalidad cuando estos pacientes abandonan dichos centros y son hospitalizados⁷. Por todos estos factores nos propusimos revisar los datos existentes sobre eficacia y seguridad de la daptomicina en pacientes ancianos.

Registro CORE

El registro CORE (Cubicin Outcome Registry and Experience) es un registro multicéntrico, retrospectivo, para recoger datos poscomercialización de pacientes que han sido tratados con daptomicina. Recientemente se han publicado los resultados correspondientes a los pacientes incluidos desde 2005 a 2007⁸. De los 3.617 pacientes que recibieron daptomicina, 1.073 (30%) tenían más de 65 años y 255 (7%) más de 80 años.

La dosis media inicial de daptomicina fue de 5,6 mg/kg (4,0-6,0 mg/kg) y la duración media del tratamiento fue de 14 días (5-28 días). Durante el seguimiento, en 82 pacientes (7,6%) se aumentó la dosis de daptomicina por encima de los 6 mg/kg/día.

La tasa de efectos adversos fue del 18,1% (194/1.073), de los que 97 (6,2%) fueron considerados como relacionados con la daptomicina por los investigadores. Estos efectos relacionados con la daptomicina fueron, por orden de frecuencia, aumento de la CPK en 24 pacientes (2,2%), alteraciones gastrointestinales en 23 (2,1%) y erupciones cutáneas en 9 (0,8%). Sólo fue necesaria la suspensión del tratamiento en 15 pacientes, siendo la causa más frecuente de ésta la elevación de la CPK, que ocurrió en 4 casos (0,3%).

Para la valoración de la eficacia, 847 de los 1.073 inicialmente incluidos fueron considerados como evaluables. De ellos, la tasa de éxito, definida como curación o mejoría, fue del 90,2% (el 40,5% curación y el 49,6% mejoría). Esta tasa fue muy similar en el grupo de edad más avanzada, mayores de 80 años (88,6%; 171/193).

Como era de esperar, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. aureus* (51,8%; 320/619), con una alta prevalencia de SARM (70,3%; 225/320), seguido de *Enterococcus* spp. (30,8%; 191/619). La eficacia de daptomicina fue prácticamente idéntica en el grupo de *S. aureus*, considerada tanto globalmente (90,9%) como en el caso de las infecciones por SARM (88,4%). La eficacia fue asimismo muy similar en el grupo de pacientes con infección por *Enterococcus* spp. (84,2%),

Tabla 1

Datos demográficos, antropométricos y clínicos de los pacientes ancianos (mayores de 65 años). Pacientes españoles del Registro EUCORE

	Pacientes mayores de 65 años
N	353
Edad, años (DE)	75,02 (5,7)
Peso, kg (DE)	72,73 (15,6)
Sexo, n (%)	
Mujer	141 (39,9)
Varón	212 (60,1)
Enfermedades concomitantes, n (%)	
Hipertensión	183 (51,8)
Diabetes mellitus	110 (31,2)
Arritmias cardíacas	72 (20,4)
Enfermedad valvular cardíaca	69 (19,6)
Insuficiencia renal crónica	63 (17,9)
EPOC	62 (17,6)
Cáncer	62 (17,6)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

incluyendo aquellos con infección por enterococo resistente a la vancomicina (83%). Estos datos son muy similares a los comunicados globalmente para los pacientes incluidos en el estudio CORE, con tasas de eficacia en torno al 90%⁹, lo que sugiere que la eficacia de la daptomicina en este grupo de edad es idéntica a la observada en el resto de pacientes, a pesar de las dificultades asociadas a las características inherentes a la edad, como hemos señalado con anterioridad. Por otro lado, es de señalar la buena tolerancia que ha mostrado daptomicina, con cifras de toxicidad inferiores a las descritas en la bibliografía. Especialmente significativa es la escasa incidencia de elevación de la CPK (2,2%), con una tasa de abandono secundario a rabdomiólisis del 0,3%.

Registro EUCORE

El registro EUCORE (European Cubicin Outcomes Registry and Experience) es un estudio multicéntrico europeo, observacional, post-autorización y retrospectivo, en el que se incluyó a pacientes que habían recibido al menos una dosis de daptomicina (excluidos los que participaban en ensayos aleatorizados) desde enero de 2006. De manera similar al registro CORE americano, el objetivo de este estudio era conocer si la eficacia del fármaco en la vida real era similar a la esperada, de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos y, por otro lado, descartar la aparición de efectos adversos no detectados en los ensayos clínicos por tener escasa incidencia y precisarse un mayor número de pacientes expuestos para obtener un número relevante, o por aparecer en sujetos que habitualmente no se incluyen en los ensayos clínicos¹⁰.

Un total de 116 centros europeos y 2 centros argentinos registraron pacientes en el estudio durante el período desde enero de 2006 hasta mayo de 2010, siendo España el país con mayor número de centros participantes. Finalmente se incluyeron en el registro 1.124 pacientes, de los que 514 (46%) tenían una edad ≥ 65 años¹¹. De los 726 pacientes españoles procedentes de 49 hospitales, 353 (48,6%) iniciaron el tratamiento con daptomicina, con una edad > 65 años¹². En la tabla 1 se exponen las características demográficas de estos 353 pacientes incluidos, así como sus enfermedades concomitantes.

La mayoría de las infecciones que motivaron el inicio del tratamiento fueron bacteriemias (31,2%), de las que más de un 50% fueron relacionadas con catéter venoso (64,5%). Siguieron en frecuencia las infecciones de piel y tejidos blandos (24%), endocarditis infecciosa

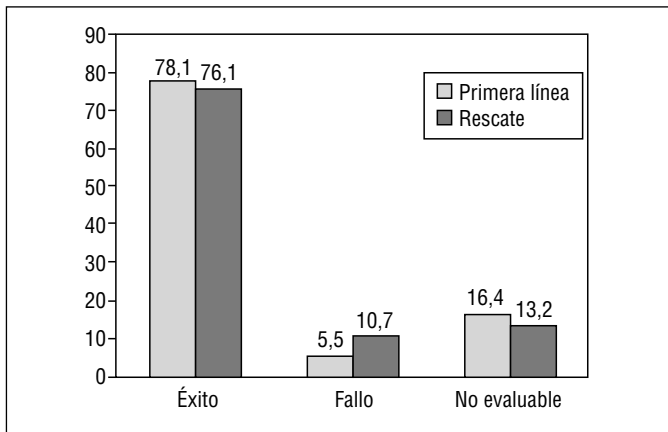


Figura 1. Eficacia de daptomicina en el tratamiento de primera elección frente a tratamiento de rescate para la población anciana (mayores de 65 años). Pacientes españoles del registro EUCORE.

(17%) y osteomielitis (4,8%). Como era de esperar, el agente infeccioso aislado con mayor frecuencia fue *S. aureus* (45,0%, de los cuales el 11,2% fue resistente a metilicina –SARM–), *S. epidermidis* (17,6%), otras especies coagulasa negativa de estafilococos (14,4%), *Enterococcus faecalis* (6,5%), bacilos gramnegativos (5,8%) y *E. faecium* (4,0%).

Eficacia clínica de daptomicina

Cerca del 80% de los pacientes (280 de 353; 79,3%) recibió daptomicina como fármaco de rescate tras fracaso o intolerancia del tratamiento antibiótico previo, que con mayor frecuencia fue vancomicina (107 pacientes), seguido de linezolid (51 pacientes) y teicoplanina (26 pacientes).

La dosis utilizada fue > 6 mg/kg de peso en 258 pacientes (73,1%) y < 6 mg/kg en 62 pacientes (26,9%). La duración media del tratamiento fue de $19,9 \pm 16,9$ días. La eficacia clínica global, definida como curación o mejoría, fue del 76,5%, sin que existiesen diferencias significativas de eficacia en los pacientes que recibieron daptomicina en primera línea o como fármaco de rescate (el 78,1 frente al 76,1%, respectivamente) (fig. 1). La eficacia para cada una de las infecciones principales incluidas en el registro se detalla en la tabla 2. No hubo diferencias en la respuesta clínica en los pacientes mayores de 65 años, comparada con la población global incluida en el registro EUCORE¹³.

Seguridad de daptomicina

De manera global, el tratamiento fue bien tolerado. Se registraron 2 casos de fallo renal agudo (0,6%) y con respecto a la elevación de la CPK, para los 102 pacientes en los que se evaluó la evolución de ésta, de los 85 inicialmente por debajo del valor de $1 \times \text{ULN}$, 76 se mantuvieron en este valor y 9 superaron el nivel $1 \times \text{ULN}$ en el pico máximo.

Tabla 2

Éxito clínico de daptomicina en función del tipo de infección en el total de la población anciana (mayores de 65 años). Pacientes españoles del registro EUCORE

	BRC	BnRC	EII	EID	IPTBc	IOA	IAMP
n	110		60	86	17	47	
Éxito terapéutico (%)	82,7	74,2	71,0	93,8	83,9	77,3	74,7
Éxito terapéutico en pacientes ancianos (%)	81,8		75	81,4	70,6	68,1	

BnRC: bacteriemia no relacionada con catéter; BRC: bacteriemia relacionada con catéter; EID: endocarditis infecciosa derecha; EII: endocarditis infecciosa izquierda; IAMP: infección asociada a material protésico; IOA: infección osteoarticular; IPTBc: infección de piel y tejidos blandos complicada.

Otros estudios

Una búsqueda exhaustiva permite identificar distintos estudios poscomercialización en los que se han incluido pacientes ancianos; sin embargo, no se hace una descripción detallada de éstos. Así, Chaf-tari et al¹⁴ publicaron recientemente los resultados de un interesante estudio acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con daptomicina comparado con vancomicina en pacientes oncológicos con infecciones por bacterias grampositivas relacionadas con catéter venoso. La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 53 años, con un rango de edad de 17-81 años, por lo que se incluyeron algunos pacientes ancianos. La eficacia global de la daptomicina (el 68 frente al 32%; $p = 0,003$), el número de pacientes con resolución de los síntomas a las 48 h (el 76 frente al 53%; $p = 0,04$) y el número de pacientes con erradicación microbiológica a las 48 h fue significativamente superior en los pacientes que recibieron daptomicina que en los que fueron tratados con vancomicina (el 78 frente al 34%; $p < 0,001$). En el estudio de factores relacionados con la eficacia clínica, la edad de los pacientes no se correlacionó con una peor evolución, por lo que se puede deducir que la respuesta fue similar entre los pacientes ancianos y los no ancianos.

Del mismo modo, Kanafani et al¹⁵, basándose en los datos del estudio de Fowler et al sobre la eficacia de daptomicina en bacteriemia y endocarditis frente a otro antibiótico comparador (vancomicina o penicilina antiestafilocócica con gentamicina los primeros 4 días)¹⁶, incluyen 28 pacientes con una mediana de edad de 45 años (rango, 27-82), por lo que de nuevo se incluyeron pacientes ancianos. Tampoco se hace un análisis independiente de éstos, pero no se hace referencia a una peor evolución de los mismos o a una mayor incidencia de efectos secundarios, por lo que se puede asumir que la eficacia y seguridad de daptomicina en este grupo de edad fue similar a la de los pacientes más jóvenes.

Finalmente, Rhem et al¹⁷, utilizando una metodología similar a la de Fowler et al, evaluaron la eficacia de daptomicina en terapia parenteral ambulatoria en 50 pacientes con edad media de 46,5 años (rango, 21-81). La eficacia de daptomicina fue similar a la del grupo comparador, estableciendo los autores la posibilidad de completar tratamiento ambulatorio con daptomicina en pacientes con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* que se encuentren estables. El estudio multivariado identificó como único predictor independiente de fracaso del tratamiento parenteral ambulatorio la adicción a drogas por vía parenteral, no existiendo, por tanto, riesgo asociado a la edad. Del mismo modo, no se hace referencia a una mayor incidencia de efectos adversos más frecuentes en este grupo de pacientes.

Conclusiones

A pesar de constituir cerca de la mitad del número global de pacientes tratados con daptomicina tras su comercialización, hay muy pocos datos acerca de la eficacia y seguridad de este fármaco en los pacientes ancianos.

Hasta ahora, sólo un estudio americano⁸ y una revisión de los datos nacionales de un estudio de registro europeo¹² han evaluado de una manera rigurosa el empleo de daptomicina en este grupo de edad.

De los datos disponibles puede deducirse que daptomicina no se asocia con un mayor riesgo de aparición de efectos secundarios debido a una mayor comorbilidad y polifarmacia de estos pacientes. Asimismo, la eficacia clínica esperada es similar a la de los pacientes de menor edad, por lo que su utilización en los pacientes ancianos es segura y debe seguir las mismas pautas que en el resto de pacientes.

Conflicto de intereses

J. Parra-Ruiz ha participado en consultorías, ha recibido becas de investigación y ha participado como ponente en reuniones y congresos con Novartis.

J. Hernández-Quero ha participado en consultorías y en reuniones y congresos con Novartis.

Bibliografía

1. Samaras N, Chevalley T, Samaras D, Gold G. Older patients in the emergency department: a review. *Ann Emerg Med.* 2010;56:261-9.
2. Loya AM, González-Stuart A, Rivera JO. Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interactions among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study. *Drugs Aging.* 2009;26:423-36.
3. Frutos Bernal E, Martín Corral JC, Galindo Villardón P. Factors related to polypharmacy in the non-institutionalised elderly. Analysis of the subsample of the National Survey of Health 2006 for the elderly in Castile-Leon. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011. Epub ahead of print.
4. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:997-1004.
5. Big C, Malani PN. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in older adults: clinical outcomes and risk factors for in-hospital mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:300-5.
6. Bonomo RA. Multiple antibiotic-resistant bacteria in long-term-care facilities: An emerging problem in the practice of infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1414-22.
7. Manzur A, Domínguez M, Ruiz de Copegui E, Mariscal D, Gavalda L, Segura F, et al. Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents in community long-term-care facilities in Spain. *Epidemiol Infect.* 2011;28:1-7.
8. DePestel DD, Hershberger E, Lamp KC, Malani PN. Safety and clinical outcomes among older adults receiving daptomycin therapy: Insights from a patient registry. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:551-61.
9. Sakoulas G. Clinical outcomes with daptomycin: a post-marketing, real-world evaluation. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 6:11-6.
10. Rodríguez-Baño J. Methodology and aims of the European Cubicin Outcome Registry and Experience (EUCORE) database. *Med Clin (Barc).* 2010;135 Suppl 3:2-4.
11. González-Ruiz A, Beiras-Fernández A, Lehmkuhl H, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:912-9.
12. Hernández Quero J, Corzo Delgado J, Iribarren J, Gil Parrado S. Daptomicina (DAP) para el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos en pacientes anciano. XXXI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Oviedo; 2010. Abstract n.º A-142.
13. Almirante B. Clinical experience with daptomycin use in Spain. Global findings from EU-CORE database. *Med Clin (Barc).* 2010;135 Suppl 3:23-8.
14. Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:182-6.
15. Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miro JM, et al. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:498-503.
16. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-65.
17. Rehm S, Champion M, Katz DE, Russo R, Boucher HW. Community-based outpatient parenteral antimicrobial therapy (CoPAT) for *Staphylococcus aureus* bacteraemia with or without infective endocarditis: analysis of the randomized trial comparing daptomycin with standard therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1034-42.