

USO DE DAPTOMICINA EN PEDIATRIA

M.A. Frick¹, P. Soler-Palacín¹, S. Clemente², C. Figueras¹

¹Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria i ²Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Daptomicina es un lipopéptido cíclico, derivado de *Streptomyces rososporus* aprobado el año 2003. Tiene un efecto bactericida rápido. Es activo frente a microorganismos gram positivos, incluyendo *S. aureus* resistentes a vancomicina y enterococos resistentes a ampicilina y/o vancomicina (ERV).

Mecanismo de acción:

Se une a la membrana citoplasmática de estas bacterias causando su despolarización y conduciendo a la inhibición de la síntesis de proteínas, ADN, ARN y por lo tanto a la muerte celular. No actúa frente a microorganismos gram negativos porque es incapaz de penetrar su membrana celular.

Indicaciones terapéuticas aprobadas:

A pesar de que según ficha técnica las indicaciones aprobadas son:

- Infecciones complicadas de piel y partes blandas causadas por bacterias gram positivas (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *E. faecalis*).
- Endocarditis infecciosa del lado derecho por cepas *S. aureus* sensibles (SASM) y resistentes (SARM) a meticilina.
- Bacteriemia por *S. aureus* cuando está asociada a endocarditis infecciosa del lado derecho o a infecciones complicadas de piel y partes blandas.
- Infecciones graves causadas por SARM o ERV.

Se recomienda limitar su uso a infecciones no pulmonares causadas por *S. aureus* o *Enterococci* spp resistentes a glucopéptidos u otras infecciones no pulmonares por cocos gram positivos en que sea imposible el uso de betalactámicos o glucopéptidos.

Farmacocinética:

Se une en un 90-95% a las proteínas plasmáticas y su distribución periférica es escasa (volumen de distribución de 0.1 l/kg). Daptomicina se distribuye principalmente en el tejido muy vascularizado, atraviesa mal la barrera hematoencefálica y la placentaria. Su uso está **contraindicado** en infecciones pulmonares por la pobre penetración a nivel pulmonar y su inactivación por el surfactante pulmonar.

Actualizado en octubre de 2010

Su semivida es de 8-9 horas. En situación de insuficiencia renal grave ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$) su semivida aumenta a 27,83 h. Su metabolización no se realiza mediante el sistema CYP450 in vitro, si la hay es mínima. Su eliminación se produce principalmente por vía renal y en forma inalterada. La farmacocinética de daptomicina tras una dosis única de 4 mg/kg en adolescentes de 12-17 años es generalmente similar a la de adultos sanos con función renal normal, con tendencia hacia un AUC y Cmax menores en adolescentes. En grupos de edad más jóvenes (2-11 años), se redujo la exposición (Cmax y AUC) y la semivida de eliminación para la misma dosis en mg/Kg, comparado con los adolescentes.

Administración:

Daptomicina (Cubicin®) se presenta en viales de 350 mg y de 500 mg de polvo. Se administra por vía intravenosa como una perfusión durante 30 minutos o intravenosa directa durante 2 minutos. Si se administra en perfusión, el vial de 350 mg se reconstituye con 7 ml de agua para inyección (API) o suero fisiológico (SF) y el vial de 500 mg con 10 ml de API o SF. El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. La solución reconstituida debe diluirse a continuación con SF (volumen según convenga). Es incompatible con suero glucosado. Si se administra intravenosa directa, reconstituir siempre con SF (no API) (mismos volúmenes según presentación que apartado anterior).

Posología:

- Infecciones complicadas de piel y partes blandas sin bacteriemia concurrente: 4 mg/kg/día IV en 1 dosis diaria durante 7-14 días o hasta curación de la infección.
- Infecciones complicadas de piel y partes blandas con bacteriemia concurrente o endocarditis: 6 mg/kg/día IV en 1 dosis diaria. Requiere un tratamiento más prolongado de 2-6 semanas.

Interacciones:

- Su nivel plasmático aumenta con la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal como los AINEs o los inhibidores de la COX2.
- Interfiere en el análisis del tiempo de protrombina/INR aumentando su determinación.

Advertencias y precauciones:

- Se debe tener precaución con su uso concomitante con nefrotóxicos.
- A pesar de no disponer de datos clínicos - y debido a que es necesaria una concentración plasmática correcta de calcio iónico para una correcta actividad bactericida de daptomicina in vitro - es recomendable asegurar una concentración plasmática correcta de calcio iónico.

Actualizado en octubre de 2010

- Debe evitarse su uso simultáneo con fármacos capaces de desencadenar miopatía (inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina). Se deben controlar los niveles de CPK al inicio del tratamiento y al menos una vez por semana durante su administración.
- Se deben monitorizar los síntomas de miopatía (dolor o debilidad muscular) y neuropatía periférica. Se debe suspender la daptomicina si aparecen síntomas de miopatía con un aumento de CPK >5 x LSN o en pacientes asintomáticos con aumentos de CPK ≥ 10 x LSN.
- Su uso prolongado se ha relacionado con sobrecrecimiento bacteriano y colitis pseudomembranosa.
- Su uso no está recomendado en < 18 años (no aprobado por la FDA ni la EMEA).

Situaciones especiales:

Insuficiencia hepática: No se debe ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. Se desconoce en casos de insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: La experiencia clínica es limitada, se debe usar con precaución. Se debe controlar la función renal y la respuesta al tratamiento con un Clcr < 80 ml/min. En insuficiencia renal grave con Clcr < 30 ml/min, se debe ajustar la dosis a 4mg/kg/48h en infecciones complicadas de piel y partes blandas y 6mg/kg/48h en la bacteriemia por *S. aureus*. Se deben controlar los niveles de CPK por el riesgo de miopatía. En hemodiálisis la dosis se debe administrar como si Clcr < 30 ml/min y administrarse de nuevo después de la sesión de diálisis.

Embarazo: Es categoría B según FDA. No hay estudios en embarazadas, por lo tanto, no se debe usar salvo que el beneficio supere al riesgo.

Lactancia: No se ha estudiado su excreción en la leche durante el período de lactancia. Durante el tratamiento se debe suspender la lactancia materna.

Reacciones adversas:

Cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, favorece la infección fúngica, exantema, reacción en punto de inyección, aumento de CPK, ALT/AST y fosfatasa alcalina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad.

EXPERIENCIA EN NIÑOS

Daptomycin therapy for invasive gram-positive bacterial infections in children.

Ardura MI., Mejías A., Katz KS., Revell P., McCracken GH., Sánchez PJ.

Pediatr Infect Dis J 2007;26:1128-1132.

- Experiencia clínica en el tratamiento de infecciones invasoras por microorganismos gram positivos con daptomicina en niños (Children's Medical Center Dallas).
- Se administra en pacientes sin mejoría clínica o con cultivos persistentemente positivos a pesar de la antibioterapia convencional.
- Tipo de estudio: Estudio de cohortes retrospectivo.
- Período de estudio: diciembre del 2003 a marzo del 2007 (39 meses).
- Población en estudio: Pacientes en edad pediátrica que recibieron tratamiento con daptomicina.
- Definición de enfermedad invasora: Aislamiento de *S. aureus* en muestras corporales estériles.
- Definición de enfermedad diseminada: Bacteriemia por *S. aureus* con implicación de al menos dos zonas anatómicas diferentes.
- Resultados:
 - o 16 niños recibieron daptomicina.
 - o Mediana de hospitalización 39 días (rango 15-84 días).
 - o 13 niños requirieron ingreso en UCI una mediana de 16 días (rango 10-31 días).
 - o 14 tenían infección por SARM , 1 por SASM y 1 por ERV.
 - o Mediana de edad 6.5 años, 11 varones y 5 mujeres.
 - o 12 pacientes eran sanos previamente y 4 tenían una patología crónica.
 - o 6 pacientes tenían un antecedente traumático 4 a 21 días previos al ingreso (2 de ellos tenían cortes o abrasiones cutáneas superficiales).
 - o 4 pacientes habían convivido con individuos que presentaban infecciones cutáneas y de partes blandas recidivantes.
 - o En 13 de los pacientes la infección fue considerada comunitaria, 2 estaban colonizados previamente por SARM y 1 presentó una infección urinaria nosocomial por ERV.
 - o 15 pacientes con infección estafilocócica invasora presentaron hemocultivos o cultivos tisulares positivos.
 - o 12 pacientes presentaron infección diseminada, y durante el ingreso bacteriemia y shock séptico:
 - 3 endocarditis, 8 neumonías con empiema, 7 piomiositis y 11 osteoartritis.

- 12 pacientes presentaron trombosis intravascular, 10 embolismos pulmonares y 7 trombosis venosa profunda.
- 6 pacientes presentaron alteraciones a nivel del SNC (4 pleocitosis en LCR, 1 embolia cerebral, 1 cambios isquémicos cerebrales, 1 microabscesos y 1 abscesos epidural y subdural).
- 6 pacientes presentaron manifestaciones cutáneas (1 absceso cutáneo, 5 rash cutáneos).
- 5 pacientes presentaron un urocultivo positivo para SARM.
- Tratamiento antibiótico previo a la daptomicina:
 - Monoterapia con vancomicina (2 pacientes)
 - Combinación de vancomicina y un aminoglucósido, clindamicina, rifampicina o linezolid (14 pacientes)
- Introducción de la daptomicina por bacteriemia persistente o por ausencia de mejoría clínica (niveles de vancomicina correctos previo a su introducción):
 - Adición de daptomicina al régimen antibiótico previo (15 pacientes) a dosis de 4-6mg/kg/dosis iv una dosis diaria.
 - Daptomicina en monoterapia (1 paciente) a dosis de 4mg/kg/dosis cada 48 horas por clearance de creatinina <30ml/min.
- Los hemocultivos cursados 24h previo a la introducción de la daptomicina fueron positivos en 11 de los pacientes y fueron positivos en 8 pacientes el día en que se inició la daptomicina. De éstos 3 se negativizaron a las 24 h de tratamiento (1 de ellos afecto de endocarditis se intervino durante ese periodo), 2 en 48h, 2 en 72h, 1 en 96h (retirada del catéter).
- La determinación de PCR disminuyó significativamente al iniciar daptomicina.
- No se detectó un aumento de CPKs durante el tratamiento ni signos de miopatía.
- No se detectó un aumento de las transaminasas durante el tratamiento con daptomicina.
- El tratamiento con daptomicina no alteró la determinación del tiempo de protrombina.
- Las concentraciones de vancomicina, gentamicina y tobramicina no se vieron alteradas en la terapia combinada con daptomicina.
- El tratamiento con daptomicina se suspendió durante el ingreso cuando se negativizaron los hemocultivos, mejoraron clínicamente los pacientes y disminuyeron los reactantes de fase aguda.
- La mediana de la duración del tratamiento con daptomicina fue de 10 días (rango 3-34 días).
- 13 pacientes fueron dados de alta y 2 fallecieron por causas ajenas a la infección.
- Todos los aislamientos fueron susceptibles a la daptomicina.

- Todos los aislamientos de *S. aureus* fueron susceptibles a la vancomicina.
 - De las 14 infecciones por SARM (13 fueron SARM-AC (SCC *mec* IV, USA 300) y 1 SARM-AH (SCC *mec* II, USA 100).
- Discusión: Este trabajo es el primero que documenta el uso de daptomicina en infecciones por SARM y ERV en niños. Daptomicina fue bien tolerada por todos los pacientes y no se observaron efectos adversos o reacciones relacionadas con su infusión. No se observaron alteraciones en las pruebas de coagulación ni en los niveles de CPK. Las limitaciones de este trabajo son; el tamaño de la población estudiada (n=16), la naturaleza retrospectiva, la antibioterapia antiestafilocócica concomitante y el desconocimiento de los niveles de daptomicina y por lo tanto de la dosis más adecuada en niños. Sin embargo, este estudio demuestra que daptomicina puede usarse como alternativa en estas infecciones, aunque se requieren más estudios sobre su seguridad, eficacia, farmacodinámica y farmacocinética en la población pediátrica.

Pharmacokinetics of daptomycin in a critically ill adolescent with vancomycin-resistant enterococcal endocarditis.

Akins RL, Haase MR, Levy EN. *Pharmacotherapy* 2006;26:694-8.

- No hay datos previos en cuanto a la farmacocinética de daptomicina en niños.
- Uso de daptomicina en paciente varón de 13 años de edad con endocarditis por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.
- Los parámetros farmacocinéticos fueron significativamente diferentes con respecto en adultos, como eliminación más rápida, vida media más corta y clearance aumentado.
- Estas diferencias tienen implicaciones importantes sobre la posología de daptomicina en niños.
- El uso de daptomicina en pediatría está en aumento, por ello debemos estudiar mejor su farmacodinámica en niños.

Daptomycin therapy of gram-positive bacteraemia in pediatric cancer patients.

Hogan H, Adachi J, Coyle E, et al. Presented at the International Immunocompromised Host Society Conference, Crans Montana, Switzerland July 2-5 2006.

- Uso de daptomicina en 10 pacientes pediátricos afectados de cáncer con infecciones de piel y partes blandas (2) e infecciones relacionadas con el uso de catéteres (9) causadas por estafilococos plasmacoagulasa negativos, enterococos y lactobacillus sp.
- Se inició daptomicina tras el fracaso terapéutico con vancomicina, linezolid o quinupristina-dalfopristina.
- Los hemocultivos se negativizaron dentro de las 72 horas del inicio de daptomicina en 7 de los pacientes y se resolvieron las infecciones de piel y partes blandas.

Daptomycin therapy failure in an adolescent with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia.

Jacobson LM, Milstone AM, Zenilman J, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:445-7.

- Primer trabajo que documenta el fracaso terapéutico de la daptomicina en niños.
- Paciente varón de 15 años de edad previamente sano, ingresado por quemaduras en el 90% de su superficie corporal.
- Durante su ingreso se realizaron múltiples injertos y escarotomías, gastrostomía, traqueostomía y colocación de vía central.
- A los 12 días de ingreso presentó fiebre, aislándose en el hemocultivo SARM. Recibió una dosis de vancomicina, pero fue suspendida por una supuesta reacción adversa al fármaco y se inició daptomicina a 6mg/kg/dosis.
- No se hallaron vegetaciones en el ecocardiograma.
- El SARM aislado inicialmente era sensible a daptomicina (CMI 1mcg/ml).
- Durante los 6 días siguientes el paciente permaneció febril y los hemocultivos fueron permanentemente positivos. El 7º día de tratamiento con daptomicina presentó hipotensión requiriendo soporte vasoactivo. El ecocardiograma en ese momento mostró endocarditis de la válvula mitral. El mismo día el paciente presentó deterioro neurológico, presentando en el TC craneal múltiples imágenes de infarto. En el cultivo del LCR creció SARM.
- El SARM aislado a los 6 días de tratamiento con daptomicina ya no era sensible a ésta (CMI 4mcg/ml).
- Se suspendió daptomicina y se continuó con vancomicina y gentamicina. Se realizó cirugía y se retiró la vía central. Posteriormente los cultivos se negativizaron.

- Daptomicina se debe usar con precaución en el tratamiento de infecciones por SARM graves. No debe usarse en infecciones pulmonares, infecciones urinarias complicadas ni en endocarditis izquierda. Se requieren más estudios que avalen su uso en la población pediátrica.

Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in children with suspected or proved gram-positive infections.

Abdel-Rahman S, Benziger DP, Jacobs RF, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:330-4.

- Estudio sobre la farmacocinética de daptomicina en niños.
- 25 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 17 años (8 entre 12 y 17 años, 8 entre 7 y 11 años, 9 entre 2 y 6 años) con infección por microorganismos gram positivos.
- Administración de una dosis de daptomicina a 4mg/kg/dosis iv, seguido de determinaciones de su concentración plasmática dentro de las primeras 24 horas.
- Concluye que en niños el clearance de daptomicina es más rápido que en adultos y la vida media del fármaco es más corta cuanto más joven sea el paciente.
- Ningún paciente presentó efectos adversos, a excepción de 1 que presentó una reacción local en la zona de infusión. No se detectó aumento de los niveles de CPKs.
- Por tanto es posible que en pediatría se deba aumentar la dosis de daptomicina ajustada al peso, sobretodo en niños pequeños, y el acortar su intervalo de administración. Se requieren más estudios.