

Originales

Estudio de utilización de linezolid y daptomicina

Rev. OFIL 2016, 26;2:127-130

Fecha de recepción: 13/04/2015 - Fecha de aceptación: 09/03/2016

FERNÁNDEZ LISÓN LC¹, PÉREZ PUENTE P², MARTÍN RUIZ C³

1 Jefe de Sección Farmacia Hospitalaria

2 Facultativo Especialista de Área

3 Jefe de Servicio Medicina Interna

Complejo Hospitalario de Cáceres (España)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilización de linezolid y daptomicina en un hospital general.

Método: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo de la utilización de linezolid y daptomicina durante un período de 18 meses.

Resultados: Se analizaron 170 tratamientos, 68,2% (116) linezolid y 31,8% (54) daptomicina. Los servicios que más prescribieron linezolid fueron Hematología y UCI. La indicación más prevalente fue la de neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. En cuanto a daptomicina los servicios más prescriptores fueron Medicina Interna y Ciru-

Palabras clave: Linezolid, daptomicina, *staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

gía General y la indicación más prevalente fue la de bacteriemia asociada a la infección de piel y tejidos blandos.

Se detectó un elevado número de tratamientos empíricos y la media de la duración de los tratamientos fueron 11 días ($\pm 3,5$ días) en el caso de linezolid y 12 días ($\pm 6,5$ días) daptomicina.

El 2,6% de los pacientes utilizaron linezolid fuera de indicación de su ficha técnica.

Conclusiones: Linezolid y daptomicina se usan de manera óptima en nuestro medio. No obstante un seguimiento exhaustivo de dichos fármacos va a permitir subsanar algunos errores en su utilización y aumentar la eficiencia.

Study using linezolid and daptomycin

SUMMARY

Objective: To evaluate the suitability and the use in prescriptions of linezolid and daptomycin in a general hospital.

Method: Descriptive and retrospective observational study to the prescription of linezolid and daptomycin over a period of 18 months.

Results: 170 patients were analysed, 116 (68.2%) who are treated with linezolid and 54 (31.8%) treated with

daptomycin.

The most prescriber clinical services were Haematology and Intensive Care Unit for linezolid. The most prevalent indications were nosocomial pneumonia associated to mechanical ventilation

Surgery and Internal Medicine were the most prescriber Services and the most prevalent indications were bacteraemia associated to skin and soft tissue

infection respectively for daptomycin.

These treatments were mainly empirics with an average duration of 11 days (± 3.5 days), linezolid and 12 days (± 6.5 days) for daptomycin. 2.6% of the patients with linezolid used it off-label indications.

Conclusions: Linezolid and daptomycin are used in general in an optimal manner in our environment. Nevertheless, a close monitoring of these drugs allows rectifying any mistake in their use and raising the efficiency.

Key Words: Linezolid, daptomycin, methicillin resistant staphylococcus aureus.

Correspondencia:

Paula Pérez Puente

Hospital San Pedro de Alcántara

(Servicio de Farmacia Hospitalaria)

Avda. Pablo Naranjo, s/n

10003 Cáceres

Correo electrónico: salapauli@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha habido un gran incremento de las infecciones causadas por cocos grampositivos tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales. Paralelamente se ha observado un rápido desarrollo de resistencias a los antibióticos habitualmente empleados para su tratamiento, hecho que preocupa a nivel mundial¹⁻⁴.

Es de suma importancia preservar la eficacia de los antibióticos, lo cual parece constituir un problema debido al desarrollo creciente de resistencias bacterianas a la casi totalidad de familias de antibióticos conocidas. En numerosas ocasiones estas resistencias han ido apareciendo debido al uso indiscriminado e indebido de los antibióticos.

En nuestro país actualmente existen bacterias habituales, tanto en el medio extrahospitalario (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*) como hospitalario (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.) que, por haber desarrollado resistencia a numerosos antibióticos en porcentaje variable, pueden resultar muy difíciles de tratar⁵.

Linezolid y daptomicina suponen una alternativa frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Linezolid es un antibiótico de origen sintético derivado de la oxazolidinona con actividad dirigida a bacterias grampositivas, incluyendo a aquellas multirresistentes⁶. Pese a considerarse un derivado de los glucopéptidos, daptomicina actúa mediante un mecanismo diferente sobre las bacterias, por lo que no presenta resistencia cruzada con otros antibióticos. Se une a la membrana citoplasmática bacteriana por un mecanismo dependiente de calcio (Ca²⁺) dando lugar a la despolarización de la misma y muerte celular pero sin lisis bacteriana^{1,4,7,8}.

Estos antibióticos suponen un gran impacto económico dentro de la antibioterapia actual. Cualquier tipo de intervención encaminada a optimizar el consumo de este grupo mejorará la eficiencia de los tratamientos^{9,10}.

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilización de linezolid y daptomicina en un hospital general durante un periodo de 18 meses.

MÉTODO

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo. Las fuentes de información utilizadas fueron las bases de datos del Servicio de Farmacia, las historias clínicas informatizadas y las hojas de solicitud de antibióticos de uso restringido. El período de estudio fue de 18 meses, desde julio 2013 hasta diciembre de 2014. Se elaboró una hoja de recogida de datos, tipo Excel, donde se recogieron variables de los tratamientos como: sexo, edad, indicación, servicio prescriptor, si se trata de un tratamiento empírico o etiológico, duración del tratamiento y posología.

Las variables cualitativas se analizaron descriptivamente mediante frecuencias y las cuantitativas con medidas de centralización (promedio).

RESULTADOS

Durante los 18 meses de seguimiento se analizaron 170 solicitudes de linezolid y daptomicina, 116 (68,2%) correspondieron a linezolid y 54 (31,8%) a daptomicina. Se analizaron las solicitudes de uno y otro antibiótico por separado, obteniéndose los siguientes resultados:

• Linezolid:

La media de edad de los paciente fue de 62,56 ($\pm 16,4$ años). En cuanto al sexo, hubo un total de 85 (72,0%) hombres y 31 (28,0%) mujeres.

Los servicios prescriptores fueron: Hematología 36 (31,1%), Unidad de Cuidados Intensivos 34 (29,3%), Reanimación 14 (12,1%), Medicina Interna 10 (8,6%), Cirugía 5 (4,3%), Neumología 5 (4,3%), Neurología 5 (4,3%), Nefrología 2 (1,7%), Traumatología 2 (1,7%), Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios 2 (1,7%) y Oncología 1 (0,9%).

De las indicaciones, la más prevalente fue la de neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica con un total de 54 (46,5%) casos, seguida de 30 (25,9%) casos de infección por cocos G+ meticilin-resistentes con sensibilidad a vancomicina nula o disminuida. 25 (21,6%) pacientes fueron por shock séptico y en un total de 4 (3,4%) casos aparecieron sin indicación. En 3 (2,6%) pacientes la indicación no se ajustaba a la ficha técnica, los 3 eran infecciones originadas por cocos G(+) meticilinsensibles tratados de forma empírica y con sensibilidad a vancomicina óptima (Figura 1).

Se comenzaron de forma empírica 86 (74,1%) tratamientos y de forma etiológica o dirigida 30 (25,9%) tratamientos. En prácticamente la totalidad de los pacientes la pauta de tratamiento fue 600 mg/12h. A 4 pacientes (3,4%) se les ajustó la dosis a 300 mg/12h porque estaban sometidos a técnicas de diálisis extracorpórea. La media de días con tratamiento fue de 11 ($\pm 3,5$ días), en ningún caso superó los 28 días.

• Daptomicina:

La media de edad de los pacientes fue de 64,88 años ($\pm 14,5$ años). En cuanto al sexo, hubo un total de 32 (59,2%) hombres y 22 (40,8%) mujeres.

Los servicios prescriptores fueron: Medicina Interna 22 (40,7%), Cirugía 17 (31,5%), Nefrología 6 (11,2%), Unidad de Cuidados Intensivos 4 (7,4%), Neurología 3 (5,5%) y Reanimación 2 (3,7%).

La indicación más prevalente fue la de bacteriemia asociada a la infección de piel y tejidos blandos con un total de 25 (46,3%) casos, seguida por la bacteriemia producida por meticilin-resistentes con 19 (35,1%) casos. La indicación menos prevalente fue la de bacteriemia asociada a endocarditis del lado derecho con un total de 10 (18,6%) casos (Figura 2).

Se comenzaron de forma empírica 34 tratamientos y de forma etiológica o dirigida 20 tratamientos. La media de dosis al día fue de 387 mg (± 143 mg), a 4 pacientes se le pautó cada 48h. La media de días de tratamiento fue de 12 días ($\pm 6,5$ días). En dos casos el tratamiento duró 30 y 40 días, que correspondieron a dos pacientes con bacteriemia asociadas a endocarditis de lado derecho.

DISCUSIÓN

El aumento incipiente en la flora microbiana hospitalaria multirresistente así como la dudable eficacia de antibióticos tradicionales para estos organismos en determinados casos (el uso controvertido de vancomicina con sensibilidad intermedia en infecciones por SARM) hacen que nuevos agentes antibacterianos (linezolid y daptomicina) tengan cabida dentro del arsenal terapéutico tradicional¹¹. Por ello es importante realizar un uso racional de las nuevas alternativas terapéuticas, para que en un futuro cercano no pierdan su eficacia.

Este estudio tiene las limitaciones de un estudio descriptivo y retrospectivo, el cual se ha basado en la revisión de hojas de solicitud e historias clínicas.

En cuanto al uso de linezolid, la indicación más prevalente es la neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica invasiva, la mayoría de estos pacientes pertenecen al servicio de Hematología y UCI, con una media de días de tratamiento de 11 ($\pm 3,5$ días), ningún caso superó los 28 días de tratamiento. Presenta un escaso uso fuera de indicación, aunque un elevado porcentaje de tratamientos empíricos.

Todos los tratamientos a excepción de tres se ajustaron a la dosis establecida en ficha técnica. Estos tres pacientes llevaban una dosis de 600 mg/24h porque estaban sometidos a hemodiálisis. Estas dosis contrastan con las recomendadas en el estudio de Carcelero E.¹² donde sugieren que no es necesario modificar la dosis habitual de linezolid. No obstante sí existen estudios con pequeñas series de pacientes que establecen este tipo de pautas en pacientes sometidos a hemodiálisis como es nuestro caso¹³.

En los estudios de Rivas R.¹⁴ y Vicente C.¹⁵ de uso de linezolid, se pueden destacar varios datos respecto al actual. En ambos estudios, la infección de tejidos y partes blandas fue la indicación más frecuente (46,7% y 27%), sin embargo en este estudio la indicación más frecuente fue la neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. La media de días de tratamiento 11, superior a la media obtenida en el estudio de Rivas R.¹⁴ de 8, e inferior a la media del estudio de Vicente C.¹⁵ de 12,4 días. El servicio prescriptor que más demandó el tratamiento con linezolid en este estudio es Hematología y UCI, al igual que en el estudio de Vicente C.¹⁵, sin embargo en el estudio Rivas R.¹⁴ el servicio con mayor demanda fue Medicina Interna (aunque en dicho estudio fueron excluidos los pacientes de UCI, siendo un servicio con un alto consumo de linezolid, el 15% del total del hospital).

En cuanto al uso de daptomicina, la indicación más prevalente es la bacteriemia asociada a infección de piel y tejidos blandos, la mayoría de estos pacientes pertene-

Figura 1
Indicaciones linezolid

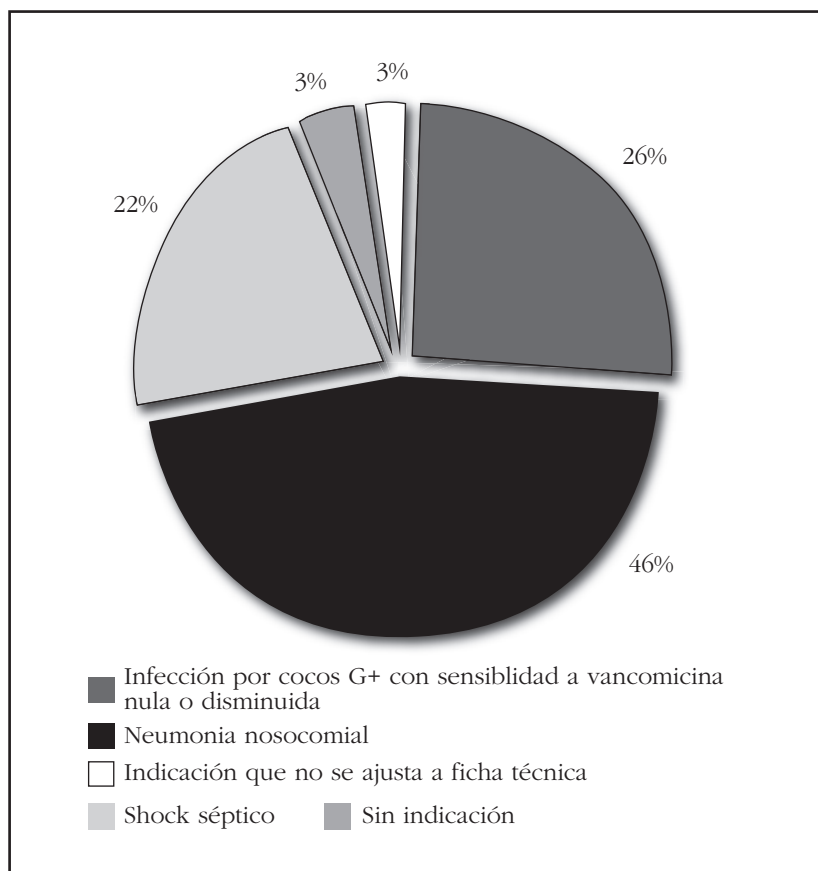
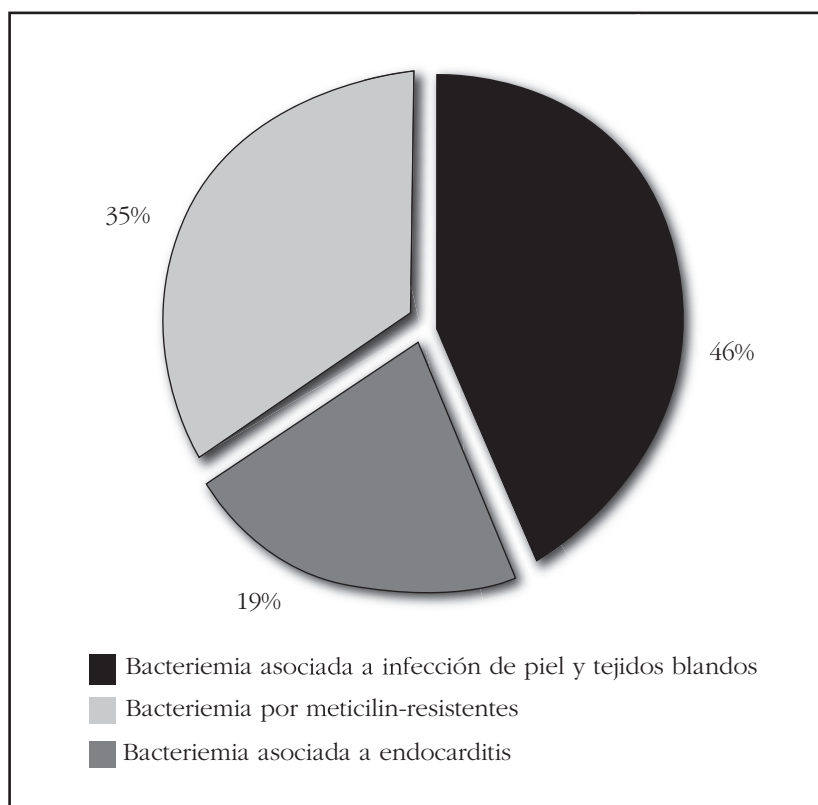


Figura 2
Indicaciones daptomicina



cen al servicio de Medicina Interna, con una media de días de tratamiento de 12 (se dieron dos casos de 30 y 40 días de tratamiento). Presenta un escaso uso fuera de indicación, aunque elevado porcentaje de tratamientos empíricos.

En los estudios de Vicente C.¹⁵ y Martín Clavo S.¹⁶ de uso de daptomicina, se destacan varios datos con respecto al actual. Tanto en el estudio de Vicente C.¹⁵ como en este estudio, la infección complicada de piel y tejidos blandos fue la indicación más prevalente con unos porcentajes bastante similares (40,5 y 47%). La media de días de tratamiento es de 12, al igual que en el estudio de Vicente C.¹⁵ con 12,7 días de media, sin embargo en el estudio de Martín Clavo S.¹⁶ la media fue menor, 8,7 días. Los dos pacientes con elevado número de días correspondieron a pacientes con mala evolución. El servicio prescriptor que más demandó daptomicina fue Medicina Interna en este estudio, sin embargo en los otros dos, fue UCI el servicio con mayor demanda.

En este estudio observamos que para ambos antibióticos el porcentaje de tratamientos fuera de indicación o bien con la indicación sin especificar es bastante bajo, sin embargo el porcentaje de tratamientos empíricos es alto (76% en el caso de linezolid y un 63% con daptomicina) en comparación con la bibliografía consultada¹⁴⁻¹⁶.

En conclusión linezolid y daptomicina se usan de manera óptima en nuestro medio. No obstante un seguimiento exhaustivo de dichos fármacos permitirá subsanar algunos errores en su utilización y aumentar la eficiencia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gobernado M. Daptomicina. Un antibiótico reevaluado. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20(1):11-8.
- Cui L, Tominaga E, Neoh H, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):1079.
- Maguiña-Vargas C, Ugarte-Gil A, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Med Per.* 2006;23(1):15.
- Muñoz Bellido JL, García Rodríguez JA. ¿Dispondremos de antimicrobianos adecuados frente a *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina? *Revista Española de Quimioterapia* 2006;19(4):313.
- Cercenado E. Enterococcus: Resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):59-65
- Paladino J. Linezolid: An oxazolidinone antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:2413-25.
- Wiedemann B. Test results: characterising the antimicrobial activity of daptomycin. *Clinical Microbiology and Infection* 2006;12(8):9-14.
- Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:13-20.
- Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:3-15.
- Carmona PM, Romá E, Monte E, García J y Gobernado M. Papel de linezolid en terapéutica antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(1):30-41.
- Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2009;27(2):105-115.
- Carcelero E, Soy D. [Antibiotic dose adjustment in the treatment of MRSA infections in patients with acute renal failure undergoing continuous renal replacement therapies]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 May; 30(5):249-56.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, et al. Removal Of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2004;32:2437-42.
- R. Rivas, M. Barrera, L. González, V. Domínguez, Sánchez y M.M. Romero. Efectividad y uso del linezolid en planta de hospitalización. *Farm Hosp.* 2011; 35(6):322-325.
- Vicente C, Huarte R, Serrano MN, Rezusta A, Palomo P, Arrieta R. Evaluación del uso de Daptomicina, Linezolid y Tigeciclina desde la implantación de un impreso de solicitud específico. Presentado en el 54º Congreso de la SEFH. 23 de Septiembre 2009. Zaragoza.
- Martín Clavo S, Gemio Zumalave P, Izquierdo Pajuelo MJ, Rivero Cava S, Rangel Mayoral JF, Liso Rubio FJ. Análisis de la utilización de Daptomicina. Presentado en el 53º Congreso de la SEFH. 21 de Octubre 2008. Valencia.