

**UVAH**

# **USO DE DAPTOMICINA EN EL HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA "GÓMEZ ULLA"**

**Grado en Medicina**

**Presentado por:**

**D. ALEJANDRO CARVAJAL FERNÁNDEZ**

**Tutorizado por:**

**Dra. D<sup>a</sup> AMELIA GARCÍA LUQUE**

**Cotutorizado por:**

**Dra. D<sup>a</sup> RUTH M. APARICIO HERNÁNDEZ**

**Alcalá de Henares, a 5 de junio de 2020**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

## TÍTULO

Uso de daptomicina en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”.

## RESUMEN

**Introducción:** la daptomicina es un antimicrobiano bactericida, activo contra bacterias gram-positivas; indicado en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), endocarditis infecciosa derecha (EID) causada por *S. aureus* y bacteriemia por *S. aureus* si se asocia a IPPBc o EID. Sin embargo, también se prescribe daptomicina en otras indicaciones, o pautas distintas de las aprobadas, surgiendo la necesidad de analizar su uso.

**Pacientes y métodos:** diseño: EUM de prescripción-indicación retrospectivo; en el HCD “Gómez Ulla”, del 15 de julio al 31 de octubre de 2019. Objetivo: conocer el uso de daptomicina. Muestreo y tamaño muestral: consecutivo no probabilístico, N=30. Elaboración ad hoc del CRD con características clínico-demográficas y farmacológicas. Relación de causalidad ante sospecha de RAM por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado. Análisis estadístico descriptivo con SPSS 20.0.

**Resultados:** en el 87% (26/30) de los casos la indicación se adecuó a ficha técnica, siendo las indicaciones más prevalentes IPPBc y bacteriemia. Pese a las recomendaciones de la ficha técnica, en el 17% (5/30) de los pacientes que tenían un CLCr inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> no se realizó ajuste renal de la pauta posológica, y en un 64% (19/30) de los casos no existió control de CPK.

**Conclusiones:** ausencia de desviaciones importantes respecto a las indicaciones de daptomicina. Se objetiva la necesidad de intervención informativa respecto a seguridad: a) ajuste conforme a función renal del paciente y b) control de los niveles de CPK antes y durante el tratamiento.

## PALABRAS CLAVE

Daptomicina, EUM-daptomicina, *Staphylococcus aureus*-daptomicina, Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”-daptomicina, insuficiencia renal-daptomicina, CPK-daptomicina.

## TITLE

Use of daptomycin in the Central Defense Hospital "Gómez Ulla".

## ABSTRACT

**Introduction:** daptomycin is a bactericidal antimicrobial, active against gram-positive bacteria; indicated in the treatment of complicated skin and soft tissue infections, right infective endocarditis caused by *S. aureus*, and *S. aureus* bacteremia if it is associated with one of them. However, daptomycin is also prescribed in other indications, or other doses than those approved, arising the need to analyze its use.

**Patients and methods:** design: drug utilization study of the type prescription-indication, retrospective; in the HCD "Gómez Ulla", from July 15 to October 31, 2019. Objective: to know the use of daptomycin. Sampling and sample size: consecutive non-probabilistic, N = 30. Ad hoc preparation of the data collection logbook, including clinical, demographic and pharmacological characteristics. Karch and Lasagna's modified algorithm to determine the causal relationship of adverse drug reactions suspicion. Descriptive statistical analysis with SPSS 20.0.

**Results:** in 87% (26/30) of the cases the indication was adapted to the summary of product characteristics (SmPC); complicated skin and soft tissue infections and bacteremia were the most prevalent indications. Despite the recommendations in the SmPC, in 17% (5/30) of the patients they had a CLCr less than 30 ml / min / 1.73m<sup>2</sup>, but there was no renal adjustment of the dose regimen, and in 64% (19/30) of the cases there was no CPK control.

**Conclusions:** absence of significant deviations from the indications of daptomycin. The need for informative intervention regarding safety is objectified: a) adjustment according to the patient's renal function and b) control of CPK levels before and during treatment.

## KEYWORDS

Daptomycin, drug utilization study-daptomycin, *Staphylococcus aureus*-daptomycin, Central Defense Hospital "Gómez Ulla"-daptomycin, renal failure- daptomycin, CPK-daptomycin.

## **RELACIÓN DE ABREVIATURAS**

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ARN: ácido ribonucleico.

ATC: clasificación anatómico-terapéutica.

BSA: bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

CEIm: Comité de Ética de Investigación con medicamentos.

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology.

CLCr: aclaramiento de creatinina.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

CPK: creatinfosfoquinasa.

CRD: cuaderno de recogida de datos.

DDD: dosis diaria definida.

EID: endocarditis infecciosa del lado derecho.

EUM: estudio de utilización de medicamentos.

FT: ficha técnica.

HCD: Hospital Central de la Defensa.

IPPBc: infecciones complicadas de piel y partes blandas.

i.v.: intravenoso.

MeSH: medical subject headings.

mg/kg: miligramo por kilogramo.

ml/min/1,73m<sup>2</sup>: mililitro por minuto por 1,73 metros cuadrados.

P25 y P75: percentil 25 y percentil 75.

RAM: reacción alérgica medicamentosa.

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

SmPC: summary of product characteristics.

SPSS: statistical package for the social sciences.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

U/l: unidades por litro.

## **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

1. INTRODUCCIÓN. ....	5
1.1. Generalidades: mecanismo de acción y clasificación de la daptomicina. ....	5
1.2. Indicaciones y contraindicaciones según ficha técnica. ....	5
1.3. Utilización según Guía de Práctica Clínica. ....	6
1.4. Criterios de sospecha de infección por SARM. ....	8
1.5. Forma de administración y posología según FT. ....	9
1.6. Aspectos relacionados con la seguridad del uso de daptomicina según FT. ....	9
1.7. Estudios de utilización de medicamentos. ....	10
1.8. Justificación de realización de EUM con daptomicina.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
2.1. Objetivo principal. ....	14
2.2. Objetivos secundarios.....	14
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	14
3.1. Diseño del estudio. ....	14
3.2. Población y muestra. ....	14
3.3. Método. ....	15
3.4. Fuentes de información y recogida de datos. ....	15
3.5. Análisis estadístico. ....	15
3.6. Aspectos ético-legales. ....	15
4. RESULTADOS. ....	16
4.1. Características de la muestra estudiada. ....	16
4.2. Estudio del uso de daptomicina. ....	17
4.2.1. Adecuación a FT respecto a indicación/contraindicación. ....	17
4.2.2. Adecuación a dosis. ....	18
4.2.3. Farmacovigilancia, evaluación de RAM a daptomicina. ....	19
5. DISCUSIÓN. ....	20
5.1. Valoración de las indicaciones fuera de ficha técnica. ....	20
5.2. Dosis según ficha técnica, ajuste función renal. ....	22
5.3. Control de CPK antes del tratamiento y seguimiento. ....	22
5.4. Fortalezas y limitaciones del estudio. ....	24
6. CONCLUSIONES. ....	24
7. BIBLIOGRAFÍA. ....	25
8. AGRADECIMIENTOS. ....	27
9. ANEXOS. ....	28
9.1. Anexo 1. Cuaderno de Recogida de Datos. ....	28
9.2. Anexo 2. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado. ....	30
9.3. Anexo 3. Certificado de aprobación del CEIm. ....	32

\* PÓSTER y Anexos IV, V y VI

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Generalidades: mecanismo de acción y clasificación de la daptomicina**

La daptomicina es un antibacteriano, un lipopéptido cíclico natural, activo contra bacterias gram-positivas. El mecanismo de acción consiste en la unión (en presencia de iones de calcio) a las membranas bacterianas de las células tanto en fase de crecimiento como estacionaria, causando una despolarización que conduce a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN. El resultado es la muerte de la célula bacteriana con una lisis celular insignificante <sup>(1)(2)</sup>.

La daptomicina es un antibiótico bactericida, con un espectro de acción que incluye únicamente bacterias gram-positivas, ya sean aerobias estrictas, aerobias facultativas o anaerobias. Es activa frente a estafilococos, estreptococos y enterococos, en ocasiones, incluso cuando éstos son resistentes a vancomicina; también resulta eficaz frente a *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* y *Actinomyces* <sup>(2)</sup>.

Según la clasificación ATC, recomendada por la OMS, la daptomicina se clasifica <sup>(3)</sup>:

- J01-Antibacterianos de uso sistémico: este grupo comprende antibacterianos para uso sistémico, excepto aquellos que se clasifican en J04. Los antibacterianos se clasifican según su modo de acción y química. Las combinaciones de dos o más antibacterianos sistémicos de diferentes terceros niveles se clasifican en J01R.
- J01X-Otros antibacterianos: este subgrupo comprende antibacterianos con varios modos de acción no clasificados en los subgrupos anteriores del J01.
- J01XX-Otros antibacterianos.
- J01XX09-Daptomicina.

## **1.2. Indicaciones y contraindicaciones según ficha técnica**

La daptomicina está indicada según la ficha técnica (FT) para el tratamiento de las siguientes infecciones <sup>(1)</sup>:

- Pacientes adultos y pediátricos (de 2 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc).

- Pacientes adultos con endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibacterianos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, basándose en el asesoramiento de un experto.
- Pacientes adultos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) cuando está asociada con EID o con IPPBc.

Dado que la daptomicina es activa solamente contra las bacterias gram-positivas, en el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o ciertos tipos de bacterias anaerobias, la daptomicina debe ser administrada simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados contra estos microorganismos<sup>(1)(2)</sup>.

La única contraindicación para el uso de daptomicina es la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes<sup>(1)</sup>.

### **1.3. Utilización según Guía de Práctica Clínica**

#### **Infecciones complicadas de la piel y de los tejidos<sup>(4)</sup>:**

- Si se sospecha infección moderada/grave por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se optará en primer lugar por terapia con linezolid o daptomicina (véase *Tabla 1*).
- En los casos de mala evolución, como síntomas de respuesta inflamatoria sistémica o datos clínicos que sugieran inflamación de planos profundos, debe valorarse la posibilidad de sepsis o infección necrotizante estando indicada la realización de prueba de imagen y una consulta quirúrgica urgente. A la terapia quirúrgica se asociará empíricamente tratamiento con linezolid o daptomicina asociado a piperacilina-tazobactam o carbapenem (véase *Tabla 1*).

**Tabla 1. Tratamiento de la celulitis según su gravedad <sup>(4)</sup>.**

	Leve	Moderada/grave
<b>Medidas generales</b>	Reposo, hidratación, elevación de miembro, limpieza, etc.	
<b>Tratamiento</b>	Oral (5-10 días): amoxicilina-clavulánico 875/125 mg cada 8 horas o cefditoren 400 mg cada 12 horas.	Intravenoso (10-14 días): amoxicilina-clavulánico 1-2 g cada 8 horas o cloxacilina 1 g cada 4 horas.
<b>Alérgicos a penicilina</b>	Moxifloxacino 400 mg cada 24 horas o clindamicina 300 mg cada 8 horas.	Clindamicina 600 mg cada 8 horas.
<b>Riesgo de infección por SARM</b>	Linezolid 600 mg cada 12 horas.	Linezolid 600 mg cada 12 horas o <b>daptomicina 6 mg/kg/día.</b>
<b>Mala evolución (SIRS, sospecha de necrosis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas complementarias.</li> <li>• Exploración quirúrgica.</li> </ul> <p style="text-align: center;">—————</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desbridamiento quirúrgico precoz.</li> </ul> <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibioterapia empírica: linezolid o <b>daptomicina</b> asociado a piperacilina-tazobactam o carbapenem.</li> </ul>	

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

### **Endocarditis de lado derecho por *Staphylococcus aureus* <sup>(5)</sup>:**

- En los casos de infección de válvula nativa por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM), se asocia daptomicina a cloxacilina en bacteriemia persistente detectada por hemocultivos; mientras que en válvula protésica la daptomicina es una alternativa a la cloxacilina en pacientes alérgicos a betalactámicos (véase *Tabla 2*).
- En los casos de infección de válvula nativa por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, se puede administrar daptomicina con cloxacilina como alternativa a vancomicina, o como primera opción si la vancomicina es ineficaz. También está indicada daptomicina con fosfomicina en pacientes alérgicos a betalactámicos (véase *Tabla 2*).
- En los casos de infección de válvula protésica por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, se asocia daptomicina, gentamicina y rifampicina o daptomicina con fosfomicina (véase *Tabla 2*).



**Tabla 2. Tratamiento de la endocarditis por *Staphylococcus* spp<sup>(5)</sup>. (Adaptado de: Gudiol F, 2015)**

<b><i>Staphylococcus</i> spp. sensible a meticilina</b>	
<p><b>Válvula nativa</b> Cloxacilina 2 g/4 horas i.v. 4-6 semanas.</p> <p>Asociar <b>daptomicina 10 mg/kg/día</b> en casos de bacteriemia persistente detectada por hemocultivos de control positivos, especialmente en aislamientos con CMI &gt;1,5 mg/L para vancomicina (medida por E-test).</p> <p>No se recomienda la asociación sistemática de gentamicina.</p> <p>El tratamiento de la endocarditis derecha no complicada puede limitarse a 2 semanas.</p> <p>En pacientes alérgicos a betalactámicos se recomienda la asociación de <b>daptomicina 10 mg/kg/día</b> + fosfomicina 2 g i.v. cada 6 horas 4-6 semanas.</p>	<p><b>Válvula protésica</b> Cloxacilina 2 g/4 horas i.v., 6-8 semanas + gentamicina 3 mg/kg/día, 2 semanas + rifampicina 600 mg/12 horas oral, 6-8 semanas.</p> <p>En pacientes alérgicos a betalactámicos se recomienda el mismo régimen sustituyendo la cloxacilina por <b>daptomicina 10 mg/kg/día</b>.</p>
<b><i>Staphylococcus</i> spp. resistente a meticilina</b>	
<p><b>Válvula nativa</b></p> <p>Si CMI <math>\geq 1,5</math> vancomicina (medida por E-test): <b>daptomicina 10 mg/kg/día i.v.</b> + cloxacilina 2 g/4 horas i.v. 4-6 semanas.</p> <p>Si CMI &lt;1,5 vancomicina (medida por E-test): <b>daptomicina 10 mg/kg/día i.v.</b> + cloxacilina 2 g/4 horas i.v. 4-6 semanas o vancomicina 1 g i.v./8 horas i.v.</p> <p>En pacientes alérgicos a betalactámicos se recomienda la asociación de <b>daptomicina 10 mg/kg/día</b> + fosfomicina 2 g i.v. cada 6 horas 4-6 semanas ó vancomicina a dosis de 1 g/8 horas i.v.</p> <p>Un régimen alternativo para endocarditis infecciosa causada por SAMR: fosfomicina 2 g i.v./6 horas + imipenem 1 g/6 horas i.v.</p> <p>CMI: concentración mínima inhibitoria.</p>	<p><b>Válvula protésica</b> Si CMI <math>\geq 1,5</math> vancomicina (medida por E-test): <b>daptomicina 10 mg/kg/día i.v.</b> + gentamicina 3 mg/kg/día 2 semanas + rifampicina 600 mg/12 horas oral, 6-8 semanas o <b>daptomicina 10 mg/kg/día</b> + fosfomicina 2 g/6 horas i.v. 6-8 semanas.</p> <p>Si CMI &lt;1,5 mg/L: <b>daptomicina 10 mg/kg/día i.v.</b> + gentamicina 3 mg/kg/día 2 semanas + rifampicina 600 mg/12 horas oral, 6-8 semanas o vancomicina 1 g/8 horas + gentamicina 3 mg/kg/día, 2 semanas + rifampicina 300 mg/8 horas oral 6-8 semanas.</p> <p>Un régimen alternativo puede ser la combinación de <b>daptomicina 10 mg/kg/día</b> + fosfomicina 2 g i.v./6 horas.</p>

#### **1.4. Criterios de sospecha de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina** <sup>(6)</sup>

- A.** Paciente con antecedente de colonización o infección por SARM;
- B.** Prevalencia de infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización es superior al 10% de los aislamientos de *S. aureus*.
- C.** Paciente cumple dos o más de los siguientes criterios:
  - C1.** Ha estado ingresado en un hospital en el curso del último año o procede de una residencia geriátrica o centro socio sanitario de un área con endemia de SARM.

**C2.** Ha recibido tratamiento antibiótico con una quinolona en los seis meses previos.

**C3.** Mayor de 65 años.

**C4.** Paciente en diálisis por insuficiencia renal crónica.

Cada uno de estos criterios se ha identificado, en estudios epidemiológicos, como factor de riesgo de infección por SARM.

### **1.5. Forma de administración y posología según FT**

Posología en adultos <sup>(1)</sup>:

- IPPBc sin BSA concurrente: 4 mg/kg de daptomicina, administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección.
- IPPBc con BSA concurrente: 6 mg/kg de daptomicina, administrados una vez cada 24 horas. Es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días, de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido individualmente en cada paciente.
- EID conocida o sospechada debido a *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg de daptomicina, administrados una vez cada 24 horas. Es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

La daptomicina se administra por vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9%, mediante perfusión. No se debe utilizar más frecuentemente que una vez al día <sup>(1)</sup>.

### **1.6. Aspectos relacionados con la seguridad del uso de daptomicina según FT**

Los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) se deben medir al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) durante el tratamiento <sup>(1)</sup>.

Es un fármaco que se elimina vía renal, por lo que es necesario ajustar la dosis a la función renal. Cuando el aclaramiento de creatinina (CLCr) se encuentra por debajo de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> las mismas dosis recomendadas cada 24 horas, se pautan cada 48 horas (véase *Tabla 3*).

<b>Tabla 3. Ajuste dosis de daptomicina con la función renal según ficha técnica <sup>(1)</sup>.</b>		
<b>Indicación de uso</b>	<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>Recomendación de dosis</b>
<b>IPPBc sin bacteriemia por <i>S. aureus</i></b>	$\geq 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4 mg/kg una vez al día
	<b>&lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>4 mg/kg cada 48 horas</b>
<b>EID o IPPBc asociadas con bacteriemia por <i>S. aureus</i></b>	$\geq 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	6 mg/kg una vez al día
	<b>&lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>6 mg/kg cada 48 horas</b>

No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra daptomicina a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado B de Child-Pugh); no se dispone de datos de pacientes con deterioro de la función hepática grave (grado C de Child-Pugh). En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con deterioro grave de la función renal <sup>(1)</sup>.

### **1.7. Estudios de utilización de medicamentos**

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son estudios que tienen el objetivo de analizar la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, haciendo especial énfasis en las consecuencias médicas, económicas y sociales de este uso <sup>(7)</sup>. Se incluyen dentro de la farmacoepidemiología y su fin último es mejorar la terapéutica farmacológica en el ámbito asistencial <sup>(8)</sup>. Un EUM se puede abordar desde diversos enfoques en la cadena de utilización del medicamento: autorización y registro, compra y abastecimiento, distribución y almacenamiento, prescripción y administración, seguimiento, etc <sup>(7)(9)</sup>.

Para conseguir el objetivo principal de los EUM, mejorar la prescripción terapéutica de medicamentos, se establecen objetivos que lleven a este fin <sup>(9)(10)</sup>:

- Describir las prácticas clínicas habituales.
- Comparar el funcionamiento entre distintos servicios prescriptores.
- Vigilar las prácticas de uso de determinado medicamento.
- Valorar cuantitativamente y/o cualitativamente los posibles problemas.
- Intervenir sobre los problemas identificados.
- Evaluar los efectos de la intervención.

En términos generales los EUM pueden clasificarse como:

- Cuantitativos: analizan aspectos cuantificables numéricamente sobre el uso de un medicamento <sup>(7)</sup>. Muchas veces constituyen el primer nivel de análisis, la base sobre la que ampliar con más estudios. También son útiles para establecer tendencias de utilización. Utiliza parámetros de medida aceptados y estandarizados, necesarios para el correcto análisis de los datos y para la comparación entre estudios <sup>(9)</sup>.
- Cualitativos: analizan aspectos en relación a la calidad de utilización de un medicamento <sup>(7)</sup>. Facilitan el conocimiento del uso de los fármacos que se prescriben actualmente, comparándolo con los estándares de referencia y con los patrones de uso óptimo <sup>(9)</sup>.

Se clasifican en función de cómo abordan los posibles problemas de utilización de un medicamento en <sup>(7)</sup>:

- EUM de consumo: se seleccionan los fármacos dispensados y se analiza la cantidad de medicamento en unidades de consumo.
- EUM de prescripción-indicación: se selecciona un fármaco o grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para las que se prescriben.
- EUM de indicación-prescripción: se selecciona una indicación clínica y se analizan los fármacos que se prescriben en esa indicación.
- EUM de consecuencias prácticas: analizan los resultados clínicos observados en la práctica clínica relacionados con el uso de los medicamentos.

Para el desarrollo de los EUM son fundamentales dos elementos: la clasificación de los principios activos y las técnicas de cuantificación y análisis del uso de medicamentos. La OMS recomienda utilizar la clasificación anatómico-terapéutica (ATC) <sup>(8)</sup>.

Para analizar la utilización de medicamentos, centrándose en la prescripción, ya sea desde el punto de vista cualitativo, y sobre todo del cuantitativo, son de utilidad distintas unidades de medida, fundamentalmente la dosis diaria definida (DDD), a partir de la cual se obtiene diferentes indicadores de prescripción <sup>(9)</sup>.

### **Dosis diaria definida:**

La DDD es la dosis de mantenimiento promedio asumida por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos. La DDD es una unidad de medida y no refleja necesariamente la dosis diaria prescrita, ya que se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante, y según la experiencia acumulada, pero no corresponde necesariamente con la dosis utilizada en la práctica clínica <sup>(11)</sup>. Las dosis terapéuticas para pacientes individuales y grupos de pacientes a menudo diferirán de la DDD ya que se basarán en características individuales (como edad, peso, diferencias étnicas, tipo y gravedad de la enfermedad) y consideraciones farmacocinéticas <sup>(7)</sup>.

En concreto, la DDD para los antiinfecciosos está basada en el uso en infecciones de gravedad moderada. Sin embargo, algunos antiinfecciosos solo se usan en infecciones graves y sus DDDs se asignan en consecuencia. La DDD asignada se basa en el tratamiento diario, sin tener en cuenta la duración de los períodos de tratamiento. Para los antiinfecciosos administrados en una dosis inicial alta seguida de una dosis de mantenimiento diaria más baja, la DDD se basa en la dosis de mantenimiento si la duración total del tratamiento es de más de una semana. Sin embargo, si el curso de tratamiento es de 7 días o menos, la DDD se asigna de acuerdo con la dosis diaria promedio, es decir, la dosis total del curso dividida por el número de días de tratamiento <sup>(3)</sup>.

La dosis diaria definida para la daptomicina es de 0,28 gramos por vía parenteral <sup>(3)</sup>.

### **1.8. Justificación de realización de EUM con daptomicina**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en MEDLINE de los últimos 5 años (entre abril de 2014 y abril de 2019) sobre el uso de daptomicina en práctica clínica, encontrándose distintas situaciones en las que se prescribe dicho medicamento fuera de ficha técnica, incluso sin estar recomendadas en las Guías de Práctica Clínica.

Para realizar una primera búsqueda se utilizaron términos MeSH, se introdujo en el buscador PubMed: "Daptomycin"[Mesh] y "Daptomycin/therapeutic use"[Mesh], encontrándose 1965 y 998 resultados, respectivamente. Para acotar la búsqueda se

introdujeron palabras clave, operadores booleanos y limitadores conforme a los intereses del estudio, con las siguientes combinaciones:

- ("Daptomycin"[Mesh]) AND "Drug Utilization"[Mesh], con 8 resultados.
- ("Daptomycin"[Mesh]) AND "Intraabdominal Infections/therapy"[Mesh] con 19 resultados.
- ("Drug Utilization"[Mesh]) AND "Arthritis, Infectious/therapy"[Mesh] con 12 resultados.

Se han descrito buenos resultados en el tratamiento con daptomicina de la infección por *Acinetobacter*, tanto en combinación con colistina, como en los casos de resistencia a colistina. En concreto, se ha estudiado en infecciones por *Acinetobacter baumannii*, siendo eficaz en infecciones que afectan a hígado y articulaciones, no así en pulmón, donde la capacidad de penetración de la daptomicina es menor <sup>(12)</sup>.

Según varios estudios, se debe considerar la daptomicina a dosis altas como una alternativa de tratamiento eficaz en los casos de bacteriemia por *Enterococo faecium*, sobre todo, si es resistente a vancomicina, logrando un aumento en la supervivencia de los pacientes <sup>(13) (14)</sup>. También ha mostrado eficacia en el tratamiento de peritonitis por enterococos, resolviendo la infección más rápidamente que la vancomicina o el linezolid, más aún, en asociación con ampicilina <sup>(15)</sup>.

Por otro lado, el uso de daptomicina en cirugía protésica está cada vez más extendida, gracias a su efectividad en el tratamiento de infecciones periprotésicas en articulaciones, en casos de sospecha de *Staphylococcus* <sup>(16)</sup>. La intervención quirúrgica adecuada combinada con daptomicina a altas dosis ha demostrado ser eficaz en erradicar la infección asociada a la implantación de la prótesis en pacientes en los que no se obtenían resultados con glucopéptidos, debido a la capacidad limitada de la vancomicina para penetrar en el hueso <sup>(17) (18)</sup>. Este uso se está extendiendo en infecciones de otros dispositivos de uso médico, como peritoneales o cardiacos, gracias a su capacidad contra los estafilococos que desarrollan biofilms <sup>(15) (19)</sup>.

Autor y tutores del estudio consideraron de interés conocer el uso de daptomicina en el HCD “Gómez Ulla” a través de un EUM.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo principal:**

Conocer el uso de daptomicina en práctica clínica habitual en el HCD “Gómez Ulla”.

### **2.2. Objetivos secundarios:**

- Definir las características clínico-demográficas de los pacientes tratados con daptomicina.
- Conocer y describir el motivo de prescripción y el servicio prescriptor.
- Analizar la duración y el tipo de tratamiento con daptomicina, empírico o dirigido.
- Evaluar la sospecha de reacciones adversas relacionadas con el uso de daptomicina.

## **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **3.1. Diseño del estudio**

**Tipo de estudio:** EUM cualitativo de prescripción-indicación, retrospectivo.

### **3.2. Población y muestra**

Se delimitó la población a estudio mediante un muestreo consecutivo no probabilístico, conforme a los criterios de selección. Se seleccionó como muestra a los pacientes ingresados en el HCD “Gómez Ulla” tratados con daptomicina entre el 15 de julio y el 31 de octubre de 2019. Tamaño muestral N = 30.

#### **Criterios de selección:**

- Inclusión: pacientes tratados con al menos 1 dosis de daptomicina.
- Exclusión: ninguno.

### **3.3. Método**

Tutor y cotutor facilitaron los datos anonimizados al estudiante, procedentes del registro de actividad “antibióticos de uso restringido” del HCD “Gómez Ulla”. Se realizó la base de datos con la información del cuaderno de recogida de datos (CRD) elaborado ad hoc (véase *Anexo 1*). Los datos requeridos de la Historia Clínica fueron facilitados por el tutor conforme a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales.

Se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado (véase *Anexo 2*) para evaluar la relación de causalidad entre el medicamento y la sospecha de RAM.

### **3.4. Fuentes de información y recogida de datos**

El registro de actividad de “antibióticos de uso restringido” del servicio de Farmacología Clínica del hospital, y la Historia Clínica electrónica de los pacientes.

### **3.5. Análisis estadístico**

**Estadística descriptiva:** como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad. Para las variables categóricas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Como síntesis de información se utilizaron tablas y como representación gráfica el diagrama de sector.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS® versión 20.0.

### **3.6. Aspectos éticos y legales**

Se solicitó la evaluación por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” del protocolo de investigación, comenzando la recogida de datos del estudio una vez obtenido el certificado de aprobación del CEIm (véase *Anexo 3*).



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características de la muestra estudiada

Durante el periodo de estudio, comprendido entre el 15 de julio y el 31 de octubre de 2019, se administró daptomicina a un total de 30 pacientes ingresados en distintos servicios del HCD “Gómez Ulla”.

La media de edad fue de  $73,13 \pm 16,99$  años, con un mínimo de 29 años y un máximo de 93 años. Un 73% de la muestra fueron hombres (22/30).

El servicio de ingreso fue Medicina Interna en un 63% de los casos (19/30), seguido de UCI y Traumatología con un 10% (3/30) cada uno (véase *Tabla 4*).

<b>Servicio Clínico</b>	<b>Frecuencia n/N (%)</b>
Medicina Interna	19/30 (63%)
UCI	3/30 (10%)
Traumatología	3/30 (10%)
Neumología	2/30 (6,7%)
Digestivo	1/30 (3,3%)
Hematología	1/30 (3,3%)
Neurocirugía	1/30 (3,3%)
Total	30/30 (100%)

Merece destacar entre las características de la muestra el CLCr de los pacientes, calculado con la ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. Resultó una mediana de  $51,15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (P25:  $34,67$  – P75:  $81,32$ ). El porcentaje de pacientes con un CLCr menor de  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  fue del 20% (6/30), incluyendo a n=1 paciente en hemodiálisis.

Un 33% (10/30) presentaba alta sospecha o confirmación de coinfección por microorganismos gram-negativos.

Respecto a la estancia hospitalaria, cabe señalar que la mediana de duración fue de 34 días (P25:  $12,5$  – P75:  $48,5$ ), siendo la mortalidad de un 10% (3/30) (no se ha estudiado si la causa de la muerte fue la patología que motivó la prescripción de daptomicina).

## **4.2. Estudio del uso de daptomicina**

### **4.2.1. Adecuación a ficha técnica respecto a indicación/contraindicación:**

Al estudiar la adecuación a FT respecto al uso de daptomicina, en un total de 4/30 (13%) pacientes se observó como la indicación estaba fuera de FT. En n=2 de estos casos se indicó para el tratamiento de una infección grave intraabdominal, en ambos casos prescritos empíricamente a pacientes ingresados en UCI. Otro caso n=1 fue prescrito por el servicio de Digestivo como tratamiento dirigido de un shock séptico debido a una bacteriemia por *Streptococcus bovis* y *Enterobacter cloacae*. En un último caso n=1, se pautó daptomicina dirigida contra SASM por una artritis séptica, de un paciente ingresado en el servicio de Traumatología (véase *Tabla 5*).

Respecto a las indicaciones de daptomicina según FT en este estudio, se utilizó mayoritariamente para BSA asociada a EID o IPPBc, y para IPPBc, con un 40% (12/30) para sendas indicaciones. En el caso de la EID debida a *Staphylococcus aureus* representó un 6,7% (2/30) (véase *Tabla 5*).

<b>Tabla 5. Motivo de indicación de daptomicina.</b>	
<b>Indicación según FT</b>	<b>Frecuencia n/N (%)</b>
BSA asociada con EID o con IPPBc	12/30 (40%)
IPPBc	12/30 (40%)
EID debida a <i>S. aureus</i>	2/30 (6,7%)
<b>Total</b>	<b>26/30 (87%)</b>
<b>Indicación fuera de FT</b>	
Infección intraabdominal grave	2/30 (6,7%)
Artritis séptica	1/30 (3,3%)
Shock séptico por estreptococos	1/30 (3,3%)
<b>Total</b>	<b>4/30 (13%)</b>
<b>Total</b>	<b>30/30 (100%)</b>
BSA: bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> . EID: endocarditis infecciosa del lado derecho. IPPBc: infecciones complicadas de piel y partes blandas.	

Había sospecha de infección nosocomial en un 53% de los casos (16/30). Los criterios de sospecha de SARM se cumplieron en el 47% de los pacientes estudiados (14/30).

En un 67% de los casos el inicio del tratamiento fue dirigido (20/30), conforme a los resultados del antibiograma realizado previamente. Sin embargo, el porcentaje de

pacientes a los que se les realizó un antibiograma fue del 73% (22/30), ya que n=2 pacientes obtuvieron los resultados del antibiograma posteriormente a haber iniciado el tratamiento empírico con daptomicina. En todos los casos, los microorganismos implicados eran sensibles a daptomicina.

Se consiguió aislar al microorganismo responsable, en muestras biológicas, en el 87% de los casos (26/30). Aparecieron 28 bacterias distintas implicadas (considerando independientemente SASM de SARM) sensibles a daptomicina, debido a que en n=2 pacientes se aislaron dos microorganismos implicados. En el 13% de los casos (4/30) no se consiguió aislar el microorganismo, por lo que no se pudo determinar el agente. Tomando en consideración los 28 microorganismos aislados y los n=4 casos en los que no se aisló ningún microorganismo, el porcentaje que supone cada uno es el representado en la tabla (véase *Tabla 6*).

<b>Tabla 6. Microorganismos aislados sensibles a daptomicina.</b>	
<b>Microorganismos implicados</b>	<b>Frecuencia n/N (%)</b>
SASM	9/32 (28,1%)
<i>S. epidermidis</i>	6/32 (18,8%)
SARM	4/32 (12,5%)
<i>S. bovis</i>	2/32 (6,3%)
<i>S. agalactiae</i>	2/32 (6,3%)
<i>E. faecalis</i>	1/32 (3,1%)
<i>S. anginosus</i>	1/32 (3,1%)
<i>S. haemolyticus</i>	1/32 (3,1%)
<i>S. hominis</i>	1/32 (3,1%)
<i>E. hormoaechei</i>	1/32 (3,1%)
<b>Ausencia de aislamiento</b>	4/32 (12,5%)
<b>Total</b>	<b>32/32 (100%)</b>
SASM: <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina. SARM: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.	

No se encontró contraindicación para el uso de daptomicina en ningún caso (n=0), dado que ningún paciente refirió reacciones alérgicas al principio activo ni a cualquier otro componente del medicamento.

#### **4.2.2. Adecuación a dosis:**

La dosis utilizada fue de 500 mg/24 horas en 28/30 pacientes (93%), en los otros dos se utilizaron 700 mg/24 horas y 750 mg/24 horas. La mediana de duración del tratamiento fue de 7 días (P25: 5 – P75: 10).

Los datos de peso, no estaban disponibles en el registro de Farmacología Clínica ni en la Historia Clínica.

No se observó ajuste a función renal en ningún paciente (n=0). Obviando el paciente en hemodiálisis, 5/30 (17%) pacientes podrían haberse beneficiado de ajuste renal, ya que tenían un CLCr inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### **4.2.3. Farmacovigilancia, evaluación de RAM a daptomicina:**

Estudiando los casos se detectó una posible RAM secundaria a daptomicina, ya que durante el periodo de estudio, se produjo un aumento de CPK en n=1 paciente, de 63 U/l a 230 U/l, superando el rango de referencia establecido por el laboratorio [7 - 170], pero sin manifestaciones clínicas referidas por el paciente ni reflejadas en la Historia Clínica. No se notificó al Centro de Farmacovigilancia al no considerarse grave y estar descrita en la FT.

En este apartado, destaca que en un 64% (19/30) no existió control de CPK antes de iniciar tratamiento. De entre los 11/30 (36%) pacientes que sí fueron controlados mediante la medición de CPK antes del inicio de la daptomicina, sólo a 4/11 (36%) se les realizó un seguimiento de CPK.

Además del caso ya comentado, un tratamiento de otro paciente n=1 se inició con un valor de CPK de 580 U/l, el cual estaba justificado por una “causa alternativa”, un traumatismo frontal tras caída, que había motivado el ingreso del paciente, aunque no se realizó un seguimiento.

Se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado para valorar la causalidad del primer caso (véase *Anexo 2*):

1. Secuencia temporal: compatible (+2).
2. Conocimiento previo: RAM bien conocida (+2).
3. Efecto retirada del medicamento: no hay información (0).
4. Reexposición al medicamento: no hay reexposición/información (0).
5. Existencia de causas alternativas: hay información para descartarla (+1).
6. Factores contribuyentes: paciente con insuficiencia renal (+1).

Resultado de causalidad: RAM probable (6 puntos).

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Valoración de las indicaciones fuera de ficha técnica

Entre los resultados destaca la utilización de daptomicina en n=4 pacientes fuera de las indicaciones de ficha técnica.

En n=2 casos de pacientes ingresados en la UCI se pautó la daptomicina para tratar una infección intraabdominal grave, que se había complicado con una peritonitis, realizándose de manera empírica el tratamiento de la infección nosocomial. En el primer caso n=1, no se consiguió aislar ningún microorganismo, y pese a haber sido tratado con ciprofloxacino y meropenem el paciente continuaba empeorando, momento en el que se prescribió daptomicina; aún así, el paciente no mejoró.

En el otro caso n=1 ingresado en UCI, se prescribió daptomicina ante una infección secundaria a pancreatitis, pautándose empíricamente como primera opción. Más tarde se aislaría *S. anginosus*, sensible a diversos antibióticos (ampicilina, cefotaxima, eritromicina, clindamicina, quinolonas, tetraciclina, vancomicina, entre otros) y también a daptomicina, decidiéndose mantener este fármaco, sin desescalar a otro antibiótico, logrando la mejoría del paciente.

No hay muchos estudios realizados con daptomicina para el tratamiento de infecciones intraabdominales, pero sí se ha mostrado su efectividad en alguno de ellos, al compararla con linezolid o vancomicina <sup>(15)</sup>. Es capaz de actuar contra enterococos resistentes, como el *Enterococcus faecium*, patógeno habitual en infecciones complicadas de este tipo <sup>(13) (14)</sup>. La mayoría de estudios que utilizan daptomicina en peritonitis, lo hacen en el contexto de peritonitis bacterianas en pacientes con diálisis peritoneal, a quienes se administra daptomicina intraperitoneal como alternativa a cefalosporinas, vancomicina y aminoglucósidos, resultando una terapia eficaz <sup>(20) (21)</sup>. Además, la combinación de meropenem más daptomicina es más efectiva que cefalosporinas con actividad contra pseudomona en el tratamiento antibiótico empírico de peritonitis bacterianas espontáneas de origen nosocomial <sup>(22)</sup>. La daptomicina, por tanto, aunque no esté aprobada para esa indicación, se utiliza en ciertas situaciones de infección intraabdominal grave.

En otro caso n=1, el paciente fue tratado con daptomicina por un shock séptico debido a una bacteriemia, pero en lugar de estar causada por un *S. aureus*, el microorganismo principal era un estreptococo, el *S. bovis*, coinfectado con *Enterobacter cloacae*. Tras obtener el resultado del hemocultivo y del antibiograma, se realizó tratamiento dirigido con daptomicina.

Distintos estreptococos, entre ellos el *S. bovis*, son sensibles a daptomicina, habiendo demostrado ésta su eficacia contra este tipo de patógenos, tanto in vitro como en vivo <sup>(23)</sup> <sup>(24)</sup>. No obstante, esto no quiere decir que sea la primera elección a valorar, ya que la utilización indiscriminada de daptomicina puede conllevar que aparezcan estreptococos con altas tasas de resistencia a este antibiótico, efecto que puede mitigarse si se asocia a gentamicina <sup>(25)</sup>. La daptomicina no ha mostrado eficacia contra bacterias gram-negativas, como el *E. cloacae*, dado que su mecanismo de acción no es efectivo contra este tipo de microorganismos <sup>(1)</sup> <sup>(26)</sup>. Por todo ello, el uso de daptomicina en este paciente podría no ser la mejor opción, pese a ser pauta conforme al resultado del antibiograma, ya que se disponía de otros antibióticos de primera línea (como amoxicilina-clavulánico, cefepime, ciprofloxacino, gentamicina, meropenem, entre otros) eficaces contra ambos patógenos, evitando la utilización de la daptomicina.

El último paciente con indicación fuera de FT, fue tratado de manera dirigida y eficaz con daptomicina por una artritis séptica causada por SASM, la cual antes había sido tratada infructuosamente con vancomicina y cefixima. Pese a no ser una indicación aprobada, la daptomicina ha resultado eficaz en el tratamiento de infecciones articulares, especialmente en los casos en los que la vancomicina no presenta buenos resultados <sup>(17)</sup> <sup>(18)</sup>. Ha sido estudiada su eficacia en infecciones periprotésicas, tanto vía sistémica como localmente, con resultados satisfactorios <sup>(27)</sup>. La daptomicina es una alternativa eficaz en el tratamiento de artritis sépticas, sobre todo cuando el microorganismo implicado es un *S. aureus* <sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>. Por tanto, la elección de daptomicina como tratamiento se considera justificada en este paciente.

El autor y tutores de este trabajo consideran necesario establecer equipos multidisciplinares para la realización de EUM (incluyendo a los médicos prescriptores), con el objetivo de valorar la adecuación y las alternativas terapéuticas óptimas en cada uno de los casos.

## **5.2. Dosis según ficha técnica, ajuste función renal**

Según FT se recomienda ajustar la dosis de daptomicina a la función renal del paciente cuando el CLCr es inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dado que en nuestro estudio encontramos a 5/30 pacientes en esta situación, sin incluir al paciente en diálisis, podría haberse ajustado la dosis de daptomicina a 48 horas, en lugar de a 24 horas, como se indica en FT. De hecho, se recomienda tener precaución y vigilar la función renal a partir de un CLCr inferior a 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> <sup>(1)</sup>.

La daptomicina es un antibiótico frecuentemente utilizado en pacientes con función renal baja, ya que tiene un mejor perfil, en este sentido, que otros fármacos como la vancomicina <sup>(30)</sup>. La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en ensayos clínicos controlados, la recomendación está basada principalmente en datos de algunos estudios y de modelos farmacocinéticos <sup>(31)</sup>. Sin embargo, para conseguir el mayor beneficio en estos pacientes es recomendable ajustar la dosis al CLCr del paciente, habiéndose establecido el límite en 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, lo que permite mantener el mejor perfil de seguridad y eficacia <sup>(1)</sup> <sup>(31)</sup>. Pese a no haberse realizado este ajuste de dosis, en este estudio no hay constancia de ningún caso de fallo renal, ni de empeoramiento en la función renal, que se sospeche sea secundario al tratamiento con daptomicina.

Al no ajustar a función renal del paciente, se puede producir un aumento de los niveles en sangre del fármaco, lo que favorece que se produzcan reacciones adversas al mismo, entre éstas, destaca la miopatía con elevación de CPK <sup>(1)</sup>. Se muestra en el estudio n=1 paciente que sufrió un aumento de los niveles de CPK, teniendo un CLCr de 30,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

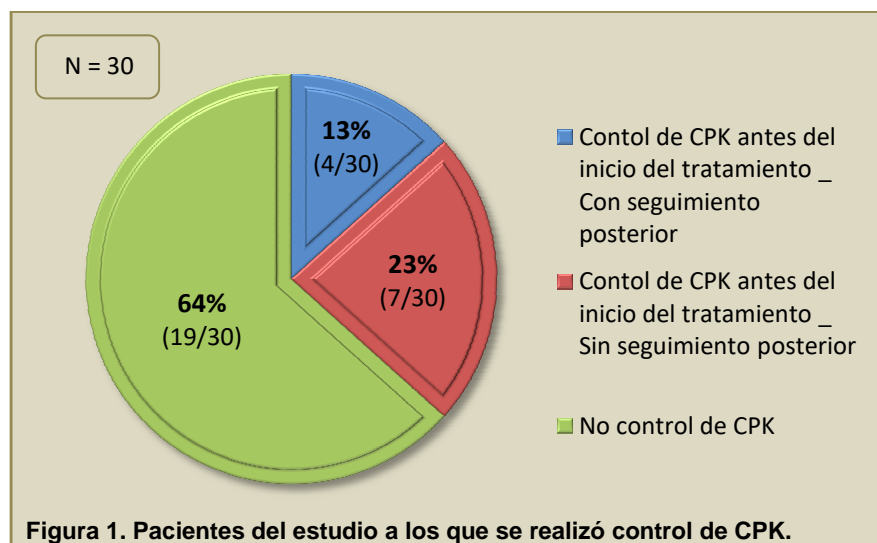
## **5.3. Control de CPK antes del tratamiento y seguimiento**

El uso de daptomicina se ha asociado a incrementos de los niveles de CPK, con dolores musculares y/o debilidad, y con casos de miositis, mioglobinemia y rabiomiolisis, por lo que hay que tener en cuenta una serie de consideraciones <sup>(1)</sup>:

- La CPK debe ser medida al inicio del tratamiento y a intervalos regulares, al menos una vez por semana, en todos los pacientes durante la terapia.

- La CPK se debe medir más frecuentemente cuando hay riesgo incrementado de desarrollar una miopatía, como es el caso de un CLCr inferior a 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, incluyendo aquellos con hemodiálisis.
- No se debe administrar daptomicina a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miopatía, a no ser que el balance riesgo-beneficio sea positivo.
- Hay que vigilar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatía, monitorizándose los niveles de CPK cada dos días si apareciese dolor muscular de etiología desconocida, hipersensibilidad, debilidad o calambres. Si el dolor muscular fuese de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de daptomicina si el nivel de la CPK supera 5 veces el límite superior de la normalidad.

Pese a estas indicaciones, en nuestro estudio no se controló los niveles de CPK en el 64% de los casos, y sólo en un 13% de los pacientes se midió al inicio del tratamiento y se realizó posteriormente un seguimiento (véase *Figura 1*).



En este estudio se recogieron los datos de CPK siempre que estuviesen en los resultados de análisis clínicos, pero no se pudo saber si se pedían por el tratamiento con daptomicina o por cualquier otro motivo de la práctica clínica. Se aprecia un índice bajo de adecuado control de la CPK, por lo que es posible que algún paciente desarrollase un cuadro miopático secundario a daptomicina, sin que se llegase a tener en cuenta esta posibilidad. Además, insistimos en que el 67% (20/30) de los casos presentan un CLCr



inferior a 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, por lo que el control de la CPK debería haber sido especialmente exhaustivo en la mayoría de los pacientes, lo cual no sucedió.

En el caso n=1 en el que se registró un marcado aumento de la CPK, se produjo una probable RAM por daptomicina, conforme al resultado de causalidad del algoritmo de Karch y Lasagna modificado. Se trata de un caso de valoración compleja, ya que el paciente se encontraba ingresado en UCI, por lo que no podía referir síntomas de miopatía.

El autor y tutores de este trabajo consideran necesaria una intervención que mejore el uso de este medicamento, encuadrada en la seguridad del paciente.

#### **5.4. Fortalezas y limitaciones del estudio**

Se trata de un estudio retrospectivo, por lo que la información recogida tiene menor calidad, los datos utilizados dependen de los profesionales que los han plasmado en las diferentes fuentes de información que ha utilizado el investigador. Sin embargo, evitamos el efecto Hawthorne (la modificación de actitudes o comportamientos por el hecho de sentirse observado).

A pesar del tamaño muestral reducido, se evidencian puntos de mejora que necesitan de una intervención informativa/formativa por parte del Servicio de Farmacología Clínica, y que pueden originar un EUM de intervención.

## **6. CONCLUSIONES**

No parece que existan desviaciones importantes respecto a las indicaciones en el uso de daptomicina, utilizándose en indicaciones autorizadas y/o respaldadas por estudios científicos.

Se visualiza la ausencia de ajuste de posología en insuficiencia renal y la necesidad de control de los niveles de CPK como puntos subsidiarios de mejora, siendo necesaria una intervención informativa en los servicios diana, y su posterior evaluación a través de una auditoría terapéutica.

## 7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Daptomicina accord 500 mg polvo para solución inyectable [Internet]. Cima.aemps.es. 2017 [cited 30 April 2020]. Available from: <https://cima.aemps.es>.
2. Henry E. Chambres. Inhibidores de la síntesis de proteínas y otros antibacterianos. En: Brunton L, editor. Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11th ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 1173-1201.
3. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. Whocc.no. 2020 [cited 30 April 2020]. Available from: <https://www.whocc.no>.
4. Suárez R, Gamonal L, Gómez R, Romay E, Pedrosa C, García B. Guía clínica de Celulitis [Internet]. Fisterra.com. 2018 [cited 30 April 2020]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/celulitis>.
5. López M, García M, Corredoira J, Rabuñal R. Guía clínica de Endocarditis infecciosa [Internet]. Fisterra.com. 2017 [cited 30 April 2020]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/endocarditis-infecciosa>.
6. Mensa J, Álvarez F, Llinares P, Sanz MA, León C, García JA, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter. 2008; 21(4):234-258.
7. Weekes L. Understanding, Influencing and Evaluating Drug Use. J Pharm Policy Pract. 2002; 32(2):161-176.
8. Aza M, Garjón FJ, Pina B, Labarta C. Estudios de utilización de medicamentos (revisión de la literatura española). Revista clínica electrónica en atención primaria. 2008; 1(15):1-6.
9. Ruiz D. Estudio de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos, economía y salud. Farmacia Profesional. 2011; 1(6):28-35.
10. Dukes MN. Drug utilization studies. Methods and uses. Introduction. WHO Reg Publ Eur Ser. 1993; 45:1-4.
11. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. Principios de epidemiología del medicamento. 1993; 2:67-93.
12. Poulakou G, Renieris G, Sabrakos L, Zarkotou O, Themeli-Digalaki K, Perivolioti E, et al. Daptomycin as adjunctive treatment for experimental infection by Acinetobacter baumannii with resistance to colistin. J Antimicrob Agents. 2019; 53(2):190-194.
13. Chuang Y, Lin H, Chen P, Lin C, Wang J, Chen Y, et al. Effect of Daptomycin Dose on the Outcome of Vancomycin-Resistant, Daptomycin-Susceptible Enterococcus faecium Bacteremia. Open Forum Infect Dis. 2017; 64(8):1026-1034.
14. Namikawa H, Yamada K, Shibata W, Fujimoto H, Takizawa E, Niki M, et al. Clinical Characteristics and Low Susceptibility to Daptomycin in Enterococcus faecium Bacteremia. Tohoku J Exp Med. 2017; 243(3):211-218.

15. Kajihara T, Nakamura S, Iwanaga N, Oshima K, Hirano K, Miyazaki T, et al. Comparative efficacies of daptomycin, vancomycin, and linezolid in experimental enterococcal peritonitis. *J Infect Chemother*. 2016; 23(7):498-501.
16. Borde JP, Nussbaum S, Hauser S, Hehn P, Hübner J, Sitaru G, et al. Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting daptomycin use in orthopaedic surgery: a cost–benefit analysis from the hospital perspective. *Infection*. 2016; 44(3):301-307.
17. Chang Y, Lee MS, Lee C, Lin P, Kuo F. Daptomycin treatment in patients with resistant staphylococcal periprosthetic joint infection. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1):736-748.
18. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(1):1-11.
19. Hagiya H, Sugawara Y, Kimura K, Hamaguchi S, Nishi I, Hayashi M, et al. Emergence of daptomycin non-susceptible coagulase-negative Staphylococci in patients with cardiovascular device infections: Two cases report investigated by whole genome analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(49).
20. Lin S, Ho M, Liu J, Liu Y, Yeh H, Hsieh T, et al. Successful salvage of peritoneal catheter in unresolved methicillin-resistant Staphylococcus aureus peritonitis by combination treatment with daptomycin and rifampin. *Blood Purif*. 2011; 32(4):249-252.
21. García-López L, Luis F, José M, Criado-Illana MT, Gómez-Sayago L, Heras-Benito M. Intraperitoneal administration of daptomycin in recurrent peritonitis with suspected biofilm. *Nefrología*. 2012; 32(2):139-142.
22. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016; 63(4):1299-1309.
23. Sader HS, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Daptomycin activity against uncommonly isolated streptococcal and other gram-positive species groups. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(12):6378-6380.
24. Streit JM, Steenbergen JN, Thorne GM, Alder J, Jones RN. Daptomycin tested against 915 bloodstream isolates of viridans group streptococci (eight species) and *Streptococcus bovis*. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55(4):574-578.
25. García C, Pericas JM, del Río A, Castañeda X, Vila-Farrés X, Armero Y, et al. Early in vitro and in vivo development of high-level daptomycin resistance is common in mitis group streptococci after exposure to daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(5):2319-2325.
26. Randall CP, Mariner KR, Chopra I, O'Neill AJ. The target of daptomycin is absent from *Escherichia coli* and other gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(1):637-639.
27. Kuo F, Yen S, Peng K, Wang J, Lee MS. Methicillin-resistant Staphylococcal periprosthetic joint infections can be effectively controlled by systemic and local daptomycin. *BMC Infect Dis*. 2015; 16(1):48.

28. Telles JP, Cieslinski J, Tuon FF. Daptomycin to bone and joint infections and prosthesis joint infections: a systematic review. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(3):191-196.
29. Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with documented gram-positive septic arthritis. *Ann Pharmacother* 2008; 42(2):213-217.
30. Gyamlani G, Potukuchi PK, Thomas F, Akbilgic O, Soohoo M, Streja E, et al. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in a Large Veteran Population. *Am J Nephrol.* 2019; 49(2):133-142.
31. Soraluca A, Asin-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Maynar J, Carcelero E, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 52(2):158-165.

## **AGRADECIMIENTOS**

- A la Dra. D<sup>a</sup> Amelia García Luque: por su inestimable ayuda y guía a la hora de realizar el trabajo, mostrando total disposición. Por amplias anotaciones con cada versión del trabajo y extensas conversaciones en persona y por teléfono para matizar todos los detalles.
- A la Dra. D<sup>a</sup> Ruth M. Aparicio Hernández: por el apoyo mostrado y las facilidades dadas al estudiante. Por la independencia que nos facilitó para las largas sesiones de recogida de datos, y las largas conversaciones para orientar nuestro estudio.

## **ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

### **Datos del paciente**

- Código del paciente:
- Fecha de ingreso:
- Motivo de ingreso:
- Fecha de alta:
- Edad:
- Sexo: Varón  Mujer
- Reacciones Alérgicas Medicamentosas Conocidas:
- Control función renal:
  - Aclaramiento de Creatinina (CKD-EPI):

### **Datos sobre el tratamiento:**

- Servicio Clínico en el que se inicia tratamiento:
- Indicación:
  - Fuera de ficha técnica (off-label)  Especificar:
  - Indicación según ficha técnica  Especificar:
- Sospecha de infección nosocomial: No  Sí
- Sospecha de infección por SARM: No  Sí
- Contraindicaciones para el uso de daptomicina: No  Sí  Especificar:
- Tipo de tratamiento:
  - Empírico  Fecha de Inicio: (Hora: ) Fecha Fin: (Hora: )
  - Dirigido  Fecha de Inicio: (Hora: ) Fecha Fin: (Hora: )
    - Antibiograma: No  Sí  Fecha de realización:

Antibiótico	Microorganismo
	Sensible o Resistente (CMI)

- Microorganismo Implicado:

- Posología:

- Antibioterapia previa: No  Sí

Antibiótico	Dosis	Posología	Vía de administración	Fecha de Inicio	Fecha de fin	Motivo de suspensión

- Coinfección con microorganismos gram-negativos:

Certeza  Sospecha  Ausencia

- Control de la CPK: No  Sí

Día						
Valor						

- Reacciones Adversas Medicamentosas secundarias al tratamiento con daptomicina:

• No  Sí  Especificar:

• Causalidad según algoritmo de Karch y Lasagna modificado:

- Definida
- Probable
- Posible
- Condicional
- Improbable
- Inclasificable

- Otras Reacciones Alérgicas Medicamentosas: No  Sí  Especificar:

- Motivo de finalización del tratamiento:

Curación  No curación  Mejoría  Exitus

-Efectividad: No  Sí

## **ANEXO 2. ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA MODIFICADO**

<b>1. SECUENCIA TEMPORAL</b>	
Compatible	+2
Compatible pero no coherente	+1
No hay información	0
Incompatible	-1
RAM aparecida por retirada del medicamento	+2

<b>2. CONOCIMIENTO PREVIO</b>	
RAM bien conocida	+2
RAM conocida ocasionalmente	+1
RAM desconocida	0
Sin relación con el medicamento	-2

<b>3. EFECTO RETIRADA DEL MEDICAMENTO</b>	
RAM mejora	+2
RAM no mejora	-2
Medicamento no retirado y RAM no mejora	+1
Medicamento no retirado y RAM mejora	-2
No hay información	0
Muerte o efecto irreversible	+1
Medicamento no retirado y RAM disminuye por tolerancia	+1
Medicamento no retirado y RAM mejora con tratamiento	+1

<b>4. REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO</b>	
Positiva, reaparece la RAM	+3
Negativa, no reaparece la RAM	-1
No hay reexposición/información	0
RAM mortal o irreversible	0
RAM previa similar	+1

## 5. EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

<b>Explicación alternativa más verosímil</b>	<b>-3</b>
<b>Explicación alternativa verosímil</b>	<b>-1</b>
<b>No hay información para establecerla</b>	<b>0</b>
<b>Hay información para descartarla</b>	<b>+1</b>

<b>RESULTADO DE CAUSALIDAD</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>Definida</b>	<b><math>\geq 8</math></b>
<b>Probable</b>	<b>6-7</b>
<b>Posible</b>	<b>4-5</b>
<b>Condicional/no clasificada</b>	<b>1-3</b>
<b>Improbable</b>	<b><math>\leq 0</math></b>
<b>No evaluable/Inclasificable</b>	<b>-</b>





HOSPITALCENTRALDELADEFENSA

---

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL  
HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA**

D<sup>a</sup> Ruth M. Aparicio Hernández, médico responsable de la Secretaría Técnica Titular del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.

**C E R T I F I C A:**

Que este Comité ha evaluado con fecha 20 /06/ 2019 (acta 06/19), la propuesta para que se realice el estudio clínico:

**Código:** 36/19. TFG.

**Trámite:** Aclaraciones Menores.

**Título:** “USO DE DAPTOMICINA EN EL HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA GÓMEZ ULLA”

**Protocolo versión3, de fecha 26.06.19 + HIP/CI versión3, de fecha 26.06.19.**

**Investigador principal:** D. Alejandro Carvajal Fernández.

**Tutores:** D<sup>a</sup>. Amelia García Luque y D<sup>a</sup>. Ruth M. Aparicio Hernández.

Se solicitaron aclaraciones menores, siendo respondidas de forma satisfactoria en la versión y fechas mencionadas en líneas superiores.

Y considera que:

- El estudio es pertinente, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, en particular la Ley 14/2007.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se siguen los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Se cumplen los PNT del Comité de ética de la investigación con medicamentos del Hospital Central de la Defensa.

Por tanto, este CEIm emite su **DICTAMEN POSITIVO** para que dicho estudio sea realizado en:

El Hospital Central de la Defensa, por **D. Alejandro Carvajal Fernández** como investigadora principal.

Lo que firmo en Madrid a 1 de julio de 2019



**HOSPITALCENTRALDELADEFENSA**

---

**COMPOSICIÓN DEL CEIm del HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA**

**Presidente:**

D<sup>a</sup> ANA MARGARITA MONTORO DE FRANCISCO

Médico. Especialista en Alergología. Miembro de la Comisión de Investigación del HCD.

**Vicepresidente:**

D. MIGUEL ANGEL SANTOS-RUIZ DÍAZ.

Farmacéutico. Centro Universitario de la Defensa.

**Secretaria Técnica:**

D<sup>a</sup> RUTH M<sup>a</sup> APARICIO HERNÁNDEZ

Médico. Especialista en Farmacología Clínica. HCD.

D<sup>a</sup>. AMELIA GARCÍA LUQUE.

Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Miembro de la Comisión de Investigación del HCD.

**Vocales:**

D. GERMÁN RAMIREZ OLIVENZA

Médico. Especialista en Medicina Interna. Hospital Central de la Defensa

D<sup>a</sup> MARIA DEL CARMEN SARABIA CLEMENTE

Diplomada Universitaria en Enfermería. Miembro del Comité de Ética HCD.

D<sup>a</sup> GLORIA GEMA CÁCERES BERMEJO

Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto de Medicina Preventiva Ramón y Cajal. No vinculada al Centro.

D. MIGUEL PUERRO VICENTE

Médico. Especialista en Farmacología Clínica.

D<sup>a</sup> PILAR PRATS OLIVÁN

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. HCD.

D. MANUEL DOMINGUEZ SALGADO

Médico. Especialista en Neurología. HCD

D<sup>a</sup>. RAQUEL NIEVA HERRERO

Diplomada Universitaria en Enfermería. HCD.

D<sup>a</sup> ESTHER VALDÉS CRUZ

Médico. Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.

Centro Salud "Los Yébenes". No vinculado al Centro.

D. IGNACIO GARCÍA GONZÁLEZ

Licenciado en Derecho. HCD.

D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> FLOR ESTEBAN LÓPEZ

Voluntariado social. Ajeno a profesiones sanitarias. No vinculado al centro.

D. ALFONSO VALENCIA MOYA

Médico. Especialista en Neurocirugía. HCD.

D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> TERESA LLORENTE BALLESTEROS

Farmacéutico. Especialista en Análisis Clínico.

Instituto de Toxicología de la Defensa. No vinculado al Centro.

D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> TERESA MARTINEZ DE RITUERTO

Bibliotecaria. Licenciada en Historia. Ajeno a profesiones sanitarias. No vinculado al centro.

# Uso de daptomicina en el Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla"



Alejandro Carvajal Fernández<sup>1</sup>

(1) Alumno 6º Curso de Medicina, Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", Universidad de Alcalá.

Departamento de Ciencias Biomédicas, Área de Farmacología, Universidad de Alcalá

## Introducción

La daptomicina es un antimicrobiano bactericida, activo contra bacterias gram-positivas.

Su uso está indicado en el tratamiento de:

- Infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc): 4 mg/kg/día i.v.
- Endocarditis infecciosa derecha (EID) causada por *S. aureus*: 6 mg/kg/día i.v.
- Bacteriemia por *S. aureus* asociada a IPPBc o EID: 6 mg/kg/día i.v.

Su eliminación es vía renal, por lo que es necesario ajustar la dosis a la función renal.

También se prescribe daptomicina en otras indicaciones, o pautas distintas de las aprobadas, surgiendo la necesidad de analizar el uso de daptomicina en práctica clínica habitual.

Tabla 1. Ajuste dosis de daptomicina con la función renal según ficha técnica.

Indicación de uso	Aclaramiento de creatinina	Recomendación de dosis
IPPBc sin bacteriemia por <i>S. aureus</i>	$\geq 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4 mg/kg una vez al día
	$< 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4 mg/kg cada 48 horas
EID o IPPBc asociadas a bacteriemia por <i>S. aureus</i>	$\geq 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	6 mg/kg una vez al día
	$< 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	6 mg/kg cada 48 horas

## Objetivos

### Objetivo principal:

- Conocer el uso de daptomicina en práctica clínica habitual en el HCD "Gómez Ulla".

### Objetivos secundarios:

- Definir las características clínico-demográficas de los pacientes tratados con daptomicina.
- Conocer y describir el motivo de prescripción y el servicio prescriptor.
- Analizar la duración y el tipo de tratamiento con daptomicina, empírico o dirigido.
- Evaluar la sospecha de reacciones adversas relacionadas con el uso de daptomicina.

## Pacientes y métodos

Diseño: EUM cualitativo de prescripción-indicación retrospectivo.

Lugar y periodo de estudio: Hospital Central de la Defensa, del 15 de julio al 31 de octubre de 2019.

Muestreo y tamaño muestral: consecutivo no probabilístico, N=30.

Elaboración ad hoc del CRD con características clínico-demográficas y farmacológicas.

Relación de causalidad ante sospecha de RAM por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

Análisis estadístico descriptivo con SPSS 20.0.

## Resultados

En el 87% (26/30) de los casos la indicación fue según ficha técnica, siendo las indicaciones más prevalentes la bacteriemia y la infección complicada de piel y partes blandas.

En 4/30 (13%) de los pacientes se observó como la indicación estaba fuera de ficha técnica.

Se consiguió aislar 28 bacterias distintas implicadas sensibles a daptomicina.

El microorganismo mayormente implicado fue el *S. aureus* sensible a metilina (28%).

El servicio que más prescribió daptomicina fue Medicina Interna, con 19 de 30 pacientes (63%), seguido de UCI y Traumatología.

Tabla 3. Microorganismos aislados sensibles a daptomicina.

Microorganismos implicados	Frecuencia n/N (%)
SASM <sup>a</sup>	9/32 (28,1%)
<i>S. epidermidis</i>	6/32 (18,8%)
SARM <sup>a</sup>	4/32 (12,5%)
<i>S. bovis</i>	2/32 (6,3%)
<i>S. agalactiae</i>	2/32 (6,3%)
<i>E. faecalis</i>	1/32 (3,1%)
<i>S. anginosus</i>	1/32 (3,1%)
<i>S. haemolyticus</i>	1/32 (3,1%)
<i>S. hominis</i>	1/32 (3,1%)
<i>E. hormoaechei</i>	1/32 (3,1%)
Ausencia de aislamiento	4/32 (12,5%)
Total	32/32 (100%)

I. *Staphylococcus aureus* sensible a metilina.  
II. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina.

Tabla 2. Motivo de indicación de daptomicina.

Indicación según ficha técnica	Frecuencia n/N (%)
BSA <sup>a</sup> asociada con EID o con IPPBc	12/30 (40%)
IPPBc <sup>b</sup>	12/30 (40%)
EID <sup>c</sup> debida a <i>S. aureus</i>	2/30 (6,7%)
Total	26/30 (87%)
<b>Indicación fuera de ficha técnica</b>	
Infección intraabdominal grave	2/30 (6,7%)
Artritis séptica	1/30 (3,3%)
Shock séptico por estreptococos	1/30 (3,3%)
Total	4/30 (13%)
<b>Total</b>	<b>30/30 (100%)</b>

a. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.  
b. Infecciones complicadas de piel y partes blandas.  
c. Endocarditis infecciosa del lado derecho.

Tabla 4. Servicios prescriptores de daptomicina.

Servicio Clínico	Frecuencia n/N (%)
Medicina Interna	19/30 (63%)
UCI	3/30 (10%)
Traumatología	3/30 (10%)
Neumología	2/30 (6,7%)
Digestivo	1/30 (3,3%)
Hematología	1/30 (3,3%)
Neurocirugía	1/30 (3,3%)
Total	30/30 (100%)

Obviando un paciente en hemodiálisis, 5/30 (17%) pacientes podrían haberse beneficiado de ajuste renal, ya que tenían un CLCr inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; pese a ello, no se realizó este ajuste.

Se detectó una posible RAM secundaria a daptomicina, ya que durante el periodo de estudio, se produjo un aumento de CPK en un paciente n=1, de 63 U/l a 230 U/l. Se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado para valorar la causalidad, resultando probable.

## Conclusiones

No parece que existan desviaciones importantes respecto a las indicaciones en el uso de daptomicina, utilizándose en indicaciones autorizadas y/o respaldadas por estudios científicos.

Se visualiza la ausencia de ajuste de posología en insuficiencia renal y la necesidad de control de los niveles de CPK como puntos subsidiarios de mejora, siendo necesaria una intervención informativa en los servicios diana, y su posterior evaluación a través de una auditoría terapéutica.

En un 64% (19/30) de los casos no existió ningún tipo de control de CPK.

